

Samenvatting

Ontwikkelingsbiologie en embryologie (Vrije Universiteit Brussel)

1. Seksuele differentiatie en organogenese van het genitaalstelsel

1.1. Inleiding

Urogenitaalstelsel:

- **Uropoëtisch stelsel** (chr. iets vroeger)
- **Genitaalstelsel**
 - Gonaden
 - Inwendige genitaliën
 - Uitwendige genitaliën

1.2. Het SRY gen

= Sex-determining region op korte arm van Y-chr.

Vroeger: TDF

- Transcriptie = man
- Default = vrouw

1. **Primaire sex determinatie:** differentiatie gonade (testis of ovarium)
Oiv. SRY: HMG-box transcriptiefactor = DNA-bending = cascade tot testis
 - 🙄 XO (eg. Turner) = afunctioneel ovarium
 - Bij geboorte gezwollen hand- en voetruggen
 - Klein
 - Uitblijven puberteit
2. **Secundaire sex determinatie:** fenotypische differentiatie
Bepaald door primaire determinatie
 - 🙄 Geen gonade = defaultstatus

Y-chr. is stuk gemuteerd X:

1. Reptielen: differentiatie is afh. van temperatuur
(Hoger = meer aromatase = vrouwelijke individu)
2. Ontw. van een nieuw willekeurig gen
3. Verdere mutaties = SRY

Y-specifieke genen:

- Primaire sex-determinatie (SRY)
- Spermatogenese

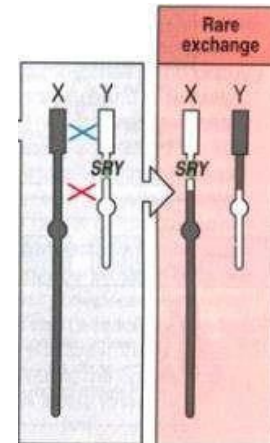
1.3. Hermafroditisme en pseudohermafroditisme

Interseksualiteit: zowel mannelijke als vrouwelijke kenmerken (fenotypisch en/of geslachtelijk)

Hermafroditisme: zowel ovaria als testes

Pseudohermafroditisme: gonade van één geslacht en fenotypische kenmerken van het andere

- XX/SRY+: recombinatie, X-chr. met incorporatie van SRY-gen
⇒ Ontwikkeling ♂ maar zonder spermatogenese
- XX/SRY-: verstoring regulatorisch gen-netwerk
 - SF-1 (geactiveerd door SRY)
 - SOX-9 (geactiveerd door SF-1)
⇒ uiteindelijk activatie van AMH
 - DAX-1 (inactivatie door SRY)
 - WNT-4 (geactiveerd door DAX-1)
⇒ ontwikkeling ovarium
- XY-♀: twee kopijen van DAX-1
⇒ SRY wordt uitgeschakeld



1.4. Ontwikkeling van de gonaden

1. 4^e week: Ontw. **genitale kammen** oiv. **WT-1** en **S-1**
2. 4^e-6^e week: Migratie **primordiale kiemcellen** in genitale kammen oiv. **c-kit**
3. 5^e-6^e week: Ontw. indifferente dipotentiële gonaden tot **testis** (oiv. **SRY** en **SOX-9**) of **ovarium** (oiv. **DAX-1** en **Wnt-4**)

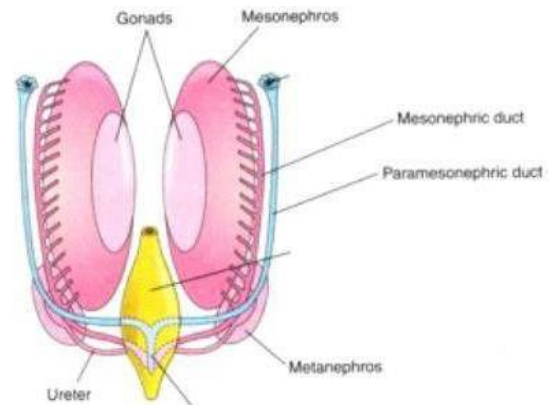
uropoëtische systeem:

1. 3^e-4^e week: Regressie van **pronephros**
2. 4^e week: Ontw. **mesonephros** (in urogenitale plooï)
 - Bestaat uit gesegmenteerde **nephrotomen**
 - Draineren in **ductus mesonephricus** (kanaal van Wolff)
3. 4^e-5^e week: urogenitale plooï bevat nu ook **germinale epitheel** (mesodermaal)
⇒ Kammen waarin primordiale kiemcellen migreren
4. 6^e-7^e week:
 - Gonade
 - Ductus paramesonephricus
 - Va. ureterknop (uit ductus mesonephricus) vormt zich de **metanephros** (definitieve nier)

1.4.1. De ontwikkeling van de testis

Verbinding tussen **ductus mesonephricus** en **primitieve geslachtsstrengen**, oiv. SRY:

1. Primitieve geslachtsstrengen ontwikkelen medullair en vormen primitieve **zaadbuisjes** zonder lumen (rete testis)
2. Rete testis anastomoseert met ductus mesonephricus
3. Ductus mesonephricus vormt **bijbal** en **zaadleider** (vas deferens)
4. Cortex testis degenerereert en wordt tunica vaginalis en albuginea
5. 9^e week: ductus mesonephricus fuseert caudaal met pars prostatica van de sinus urogenitalis ⇒ **Ducti ejaculatori**



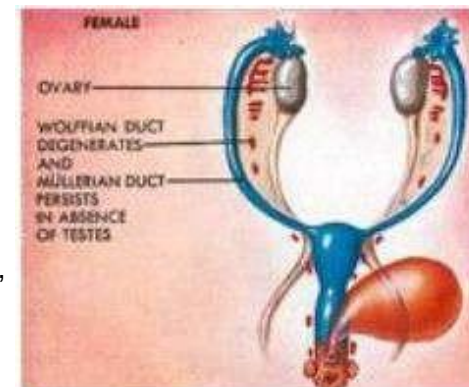
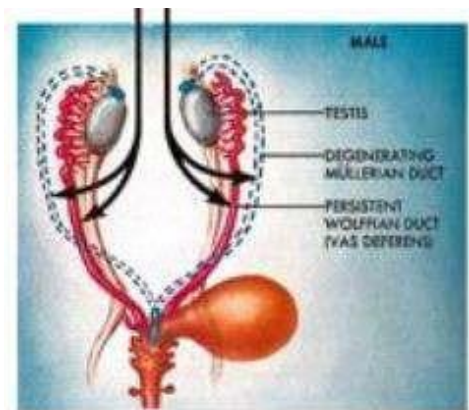
Testis ondergaat **descensus** retroperitoneaal, via gubernaculum

☹️ **Cryptorchidie**: slechte indaling (1%)

1.4.2. De ontwikkeling van het ovarium

Geen verbinding tussen geslachtsstrengen en afvoersysteem:

- Ductus mesonephricus regresseert en **ductus paramesonephricus** ontwikkelt verder:
 - a. Ducti fuseren caudaal tot **canalis uterinus**
 - b. Die fuseert met sinus urogenitalis
 - c. Vorming **vaginale plaat** vanaf tuberkel van Müller (aanleg van uterus)
⇒ 9^e week: eileiders, uterus, cervix
- Primaire geslachtsstrengen regresseren, en vorming van **secundaire corticale strengen** va. het oppervlakkig epitheel van de coelomholte
- **Kyste van Gartner**, of hydatide van Morgani: resten van de ductus mesonephricus, die ligamenten vormt

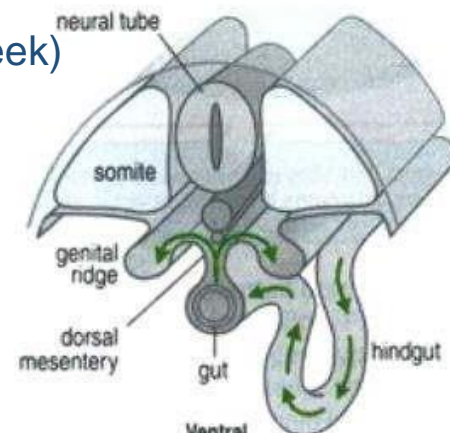


☹️ **Mulleriaanse afwijkingen**: thv. ductus paramesonephricus (6%), oa.

- Uterus bicornis
- Uterus septus
- Uterus didelphys (vollediggescheiden)

1.5. Migratie van de primordiale kiemcellen (4^e-6^e week)

1. Onstaan in **epiblast**
2. Migreren naar **extra-embryonaal mesoderm**
3. Migreren terug in het embryo naar de posterieure wand van de dooierzak
⇒ Bij vogels via circulatiesysteem, dmv. diapédese
4. Migreren naar **genitale kammen**, via dorsale mesenterium
5. Ontwikkeling oiv. hormonen



Migratie gebeurt oiv.

- **Chemotaxis** (chemische prikkels)
- **C-kit receptor** op kiemcellen bindt op Steel-factor (SC-factor of Mast Cell Growth-factor)
⇒ Ook belangrijk voor pigmentatie en ontw. hematopoëtische systeem
- ☹️ **Piebaldisme**: mutatie in C-kit gen (verstoorde pigmentatie)
- ☹️ **Tratomen**: verkeerd gemigreerde primordiale (pluripotente!) kiemcellen

1.6. Secundaire sex-determinatie

= Ontw. fenotype:

1. Organogenese
 - Vrouwelijk: wsl. oiv. **oestrogenen** van foetale gonade en moeder/placenta
 - Mannelijk: actief hormoon-afh.
2. Pubertaire ontwikkeling

1.6.1. De ontwikkeling van het mannelijk fenotype

SRY ⇒

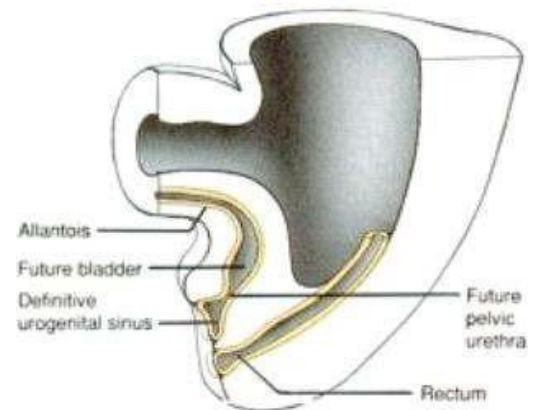
- **AMH**-productie door **Sertoli-cellen** in geslachtsstrengen
- **Testosteron**-productie door **Leydig-cellen** in testes

4^e week:

- Externe genitaliën rond cloacalemembraan
- **Cloacale regio**
 - Met genitaal tuberkel
 - Afgezoomd met cloacale plooien

va. 6^e week:

- Cloaca splitst in
 - **Canalis anorectalis** (dorsaal)
 - **Primitieve sinus urogenitalis** (anterior)
 - Blaas
 - Pars pelvina
 - Prostaat/parauretrale klier
 - Uretra
- **Ductus mesonephricus** (mesoderm) anastomoseert met de blaas (endoderm)
 - Caudale uitstulping ⇒ ureter
 - Hierop vormt zich de metanephros (nier)
 - Wordt bij ♂ ductus ejaculatorius, en regresseert bij ♀

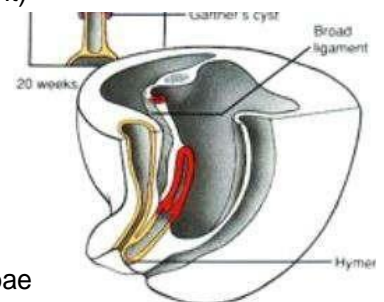


va. 10^e week:

- Oiv. **testosteron** van Leydigcellen ontwikkelt **genitale tuberkel** zich tot fallus + glans
- Urethrale plooien sluiten tot **penisschacht** (met caudaal raphe)
 - ☹ **Hypospadias**: onvolledige vergroeiing (meestal coronair of glanulair: uitmonding iets naar onder gericht)

1.6.2. De ontwikkeling van het vrouwelijk fenotype

- Sinus urogenitalis vormt **vaginale plaat** (**endoderm**)
⇒ Vorming lumen tot **vagina + hymen**
 - Urogenitale plooien verkleinen tot labia minora
 - Genitale wallen vormen labiamajora
- **Ducti paramesonephrici** (kanalen van Müller) versmelten tot uterus + tubae (**mesoderm**)
 - Tuberculum vormt clitoris



1.6.3. Interseksualiteit (DSD)

Feminizing testicle syndroom:

- XY met vrouwelijk fenotype
- Wél productie in testes, maar **AIS (androgeen insensitiviteit)** door mutatie in receptor
⇒ Geen ontw. externe genitaliën



kween (freemartin): steriele ♀ koe, door actief AMH tijdens tweelingszwangerschap (uitwisseling van hormonen) ⇒ verstoorde ontw. Genitaliën

2. Oögenese

2.1. Inleiding tot de gametogenese

1. Primordiale kiemcellen (multipotent) migreren vanuit het endoderm tot in de gonaden
2. Mitotische expansie
 - ♂: $200 \cdot 10^6$ /dag
 - ♀: ± 500 in totaal
3. Meiotische recombinitie: productie van haploïde cellen (= gameten)

2.2. Algemene aspecten van de oögenese

1. Gameten in **meiotic arrest**
2. Eisprong: meiose hervat
3. Bevruchting: meiose voltooid

Kenmerken:

- 30µm in diameter
- Totipotent, maar toch zeer gespecialiseerd
- Bevat alle informatie voor de pre-implantatie ontwikkeling (embryogenesis is rooted in oogenesis)
 - ⇒ Bij zoogdieren minder prominent:
 - Bescherming en nutritie van eileider
 - Vroege implantatie

Primordiale follikels (vorming 16^e week, tot zes maanden na de geboorte)

⇒ Drie celtypes:

- Primordiale kiemcellen (endoderm)
 - ⇒ **oögonia**
- Epitheliale coeloomcellen (mesoderm)
 - ⇒ **follikel-/granulosacellen** (één laagje): ondersteuning
- Mesenchymale cellen (mesoderm)
 - ⇒ **thecacellen**: endocrien

4^e week: Migratie van kiemcellen naar de genitale kammen

6^e-7^e week: Ontw. van indifferente bi-potentiële gonade

8^e-12^e week: Verdere differentiatie van eicellen in follikels

2.3. De aanmaak van de voorraad primordiale follikel

1. Va. 8^e week **mitotische expansie** van kiemcellen tot **oögonia**
 2. Aanvatten **meiose**
 3. Associatie met somatische cellen tot **follikel**
 4. Piek rond 24^e week van $7 \cdot 10^6$
 5. Afname tot 1 à $2 \cdot 10^6$ aan de geboorte
 6. Va. 12^e week **follikelatresie**: continue apoptose van antrale en pre-antrale follikels
 - Prenataal: oögonia die niet in meiose gaan vóór 7^e maand
 - Postnataal: antrale follikels die geen dominantie verwerven
- "ovariële reserve"**: follikels in ovaria
- 🔴 **Primaire ovariële insufficiëntie**: vroegtijdige menopauze, <40j. (1%)



Fecunditeit: kans op een zwangerschap op maandbasis

- 15-25j. 25%
- 35j. 5-10%
- 39j. <5%

Zowel minder ovariële reserve, als lagere kwaliteit (meer aneuploidie, eg. Down)
⇒ Hoger risico op miskraam (op 45j. ± 40%)

Vruchtbaarheidsbehandelingen:

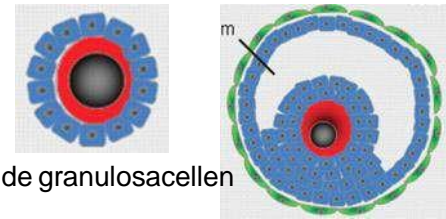
- **Donoreicellen** (leeftijd acceptor heeft geen belang)
- **Cryopreservatie**: vitrificatie van rijpe eicellen
- Inbanken van **eierstofweefsel** met primordiale follikels (voor kankerbehandeling)
- **Stamcelbiologie**: kweken van voortplantingscellen

2.4. De preantrale groeifase

2.4.1. De differentiatie van de folliculaire structuur

Hormoon-afh.: va. 12^e week secretie FSH door foetale hypofyse

1. Va. 16^e week differentiëren sommige primordiale follikels (type 1-3) tot **primaire** (of preantrale, type 4-5):
 - Laag granulosa cellen wordt cuboïdaal
2. **Secundaire** en **tertiaire** follikels (of antrale, type 6-7):
 - Volume eicel groter
 - Vorming **zonapellucida** rondom
 - Opgebouwd door glycoproteïnen (ZP₁, ZP₂ en ZP₃) van de granulosa cellen
⇒ bel. voor binding met zaadcel (eerst ZP₃, dan ZP₂)
 - Extracellulaire matrix van ± 15µm
 - Daarrond **stratum granulosa** (verschillende lagen) met **FSH-receptoren**
⇒ Behoudt contact met eicel dmv. gap junctions doorheen ZP (= functioneel syncytium)
⇒ Vormt buffer met buitenwereld (binnenin is **avascular**; voeding doorheen gap junctions)
 - Daarrond **theca interna en externa** met **LH-receptoren**
3. Net vóór eisprong: **pre-ovulatoire** follikel (of follikel van de Graaf, type 8)
 - Zeer groot antrum ⇒ tot 2cm diameter



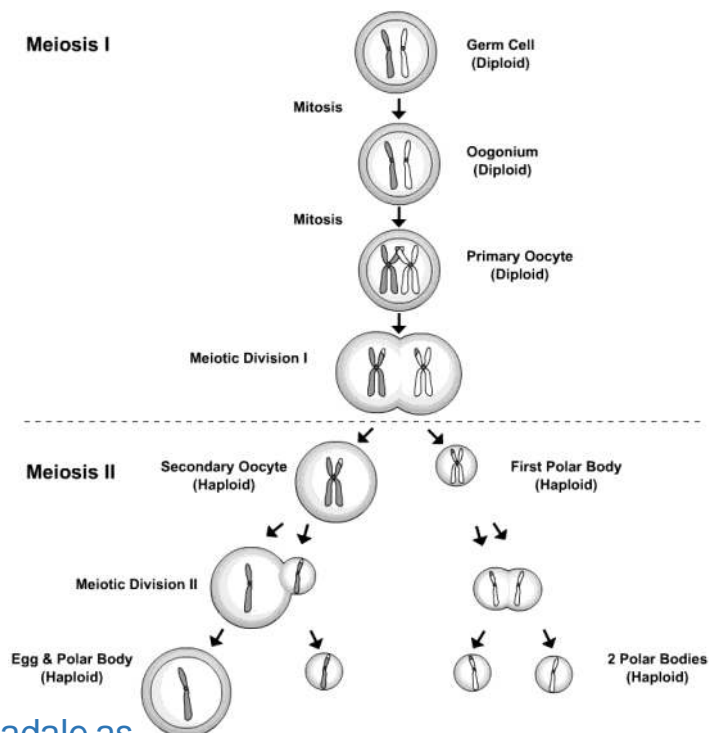
Niveaus van communicatie in het ovarium:

- **Paracrien**: tussen granulosa cellen en thecacellen via androgenen (androstenedion en testosteron) via diffusie
⇒ Gevormd in thecacellen uit cholesterol oiv. LH
- **Endocrien**: tussen granulosa cellen en andere lichaamscellen via oestrogenen (oestron en oestradiol) in de bloedbaan
⇒ gevormd in granulosa cellen uit androgenen oiv. FSH
- **Paracrien**: tussen granulosa cellen en eicellen (groeifactoren)
- **Autocrien**: in de oöcyt zelf (eg. **polariteit**: ordening van mRNA's en proteïnen, zoals leptine)

2.4.2. De nucleaire maturatie

- Vnl. tijdens de groeifase tot 2^o follikel
- Heropstarten meiose va. diploten in profase:
 - Leptoteen (sterk uitgerekt chromatine; DNA-replicatie)
 - Zygoten (synapsis: homologe chromosomen verbonden tot tetraden)
 - Pachyteen (dikke, korte chromatiden; crossing-over)
 - **Diploten** (chromosomen scheiden, maar nog enkele chiasmata tijdens crossing-over; hoge transcriptie)
 - Diakinese (centromeren uit elkaar) ⇒ niet bij eicellen

Dictiaat stadium (meiotisch arrest, of diplotenblok): granulosa cellen secreteren inhibitoren (vnl. c-AMP, en OMI: oocyte maturation inhibitor) via gap junctions
 ⇒ Homologe chromosomen met chiasmata, opgeborgen in **germinaal vesikel**



2.5. De antrale groeifase

2.5.1. De hypothalamische - hypofysaire gonadale as

va. foetale leven:

1. Hypothalamus secreteert **GnRH**
2. Stimuleert basofiele cellen in hypofyse tot secretie van gonadotrofines (**FSH** en **LH**)
3. Die stimuleren theca- en granulosa cellen tot secretie van **oestrogenen**
4. Oestrogenen beïnvloeden organen + geven neg. feedback

2.5.2. De puberteit

- Kinderjaren: hypothalamische-hypofysaire as gaat in rust ⇒ laag FSH en oestradiol
- Puberteit: start terug op ⇒ stijging GnRH, FSH en oestradiol
 ⇒ Instellen van juiste GnRH pulsatiliteit
 - a. 9-10j.: telarche (borstontw.)
 - b. 10-11j.: pubarche (schaamhaar)
 - c. 12-13j.: groeispurt
 - d. 13j.: menarche (vaginaal bloedverlies)
 - e. 14j.: eisprong

2.5.3. De cytoplasmatische en nucleaire eicel uitrijping in het antrale follikel

- Opbouw ZP
- Verhoogde transcriptie en translatie
- Heropstarten meiotische deling:
 1. Diplotenblok = G2-fase
 2. **Stijging LH** (door follikelrijping, 24-36u vóór ovulatie)
 ⇒ Stijging $[Ca^{2+}]$ (vanuit granulosa cellen, via gap junctions)
 ⇒ Daling c-AMP
 3. CDC2 bindt met cycline-B (een product van de S-fase) tot preMPF
 4. Defosforylatie tot **MPF** **├** **verhinderd door c-AMP**
 5. MPF zorgt voor
 - "germinal vesicle breakdown"
 - Chromosoom condensatie
 - Vorming van de spoelfiguur
 - Activatie van de cyclineproteolyse
 6. Diakinese

7. **M-fase**
 8. MPF wordt gedegradeerd door proteolyse
 9. **Anafase**: chromosoomparen gaan uit elkaar
 10. **Telofase**: vorming dochtercellen (haploïd) met ongelijk cytoplasma
 11. Nieuwe aanmaak **cycline-B**
 12. Opnieuw actief MPF ⇒ arrest in **metafase II**: oöcyt met 1^e poollichaampje
- Voorbereiding bevruchting:
 - Stijging $[Ca^{2+}]_i$ voor **bevruchting**
 - Opslag proteolytische enzymen voor **polyspermieblok**
 - Afbouw disulfidebruggen thv. protamines oiv. glutathion voor vorming **pronucleus**
 - Stijging mRNA's voor start van **embryogenese**

2.5.4. De morfologische en hormonale veranderingen van de antrale follikel

- Enorme toename van vochtolte, omlijnd met granulosa cellen (**corona radiata**)
⇒ Oöcyt + corona radiata = **cumulus oöphorus**
⇒ Ganse structuur = **Graafiaanse follikel**
- Granulosa cellen hebben nu ook LH-receptoren
- Aromatase-activiteit van FSH-receptoren zorgt voor massale oestrogenproductie
⇒ Opbouw endometrium in uterus
- Follikel met hoogste aromatase activiteit = **dominante follikel**
⇒ Neg. feedback naar hypofyse en hypothalamus: de rest gaat in **atresie**



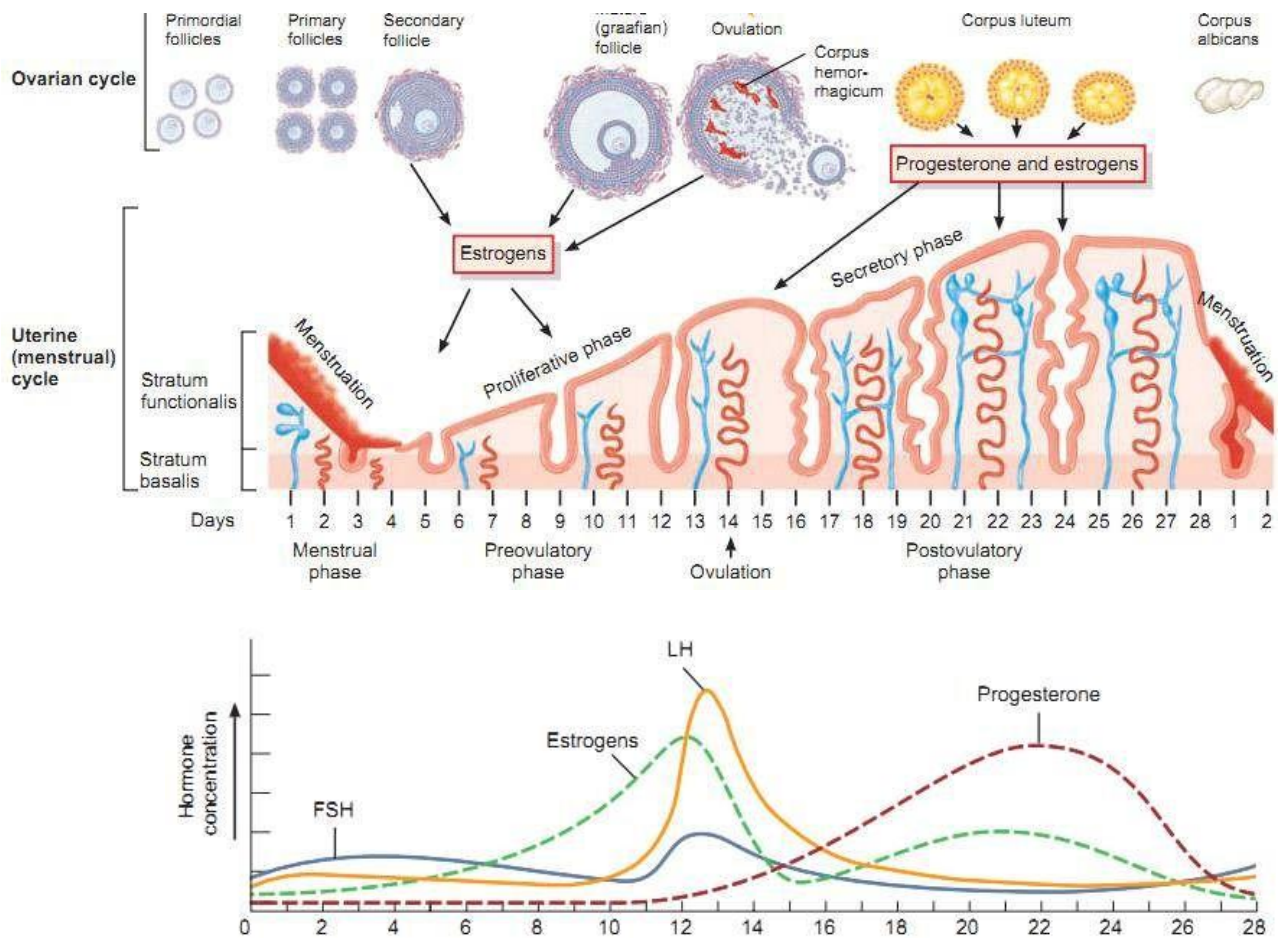
PCOS (polycysteus ovarieel syndroom): verstoorde aromatisatie van testosteron tot oestrogen (10%!)

2.6. De ovulatie

1. Oiv. stijging **LH**:
 - a. Cumuluscellen (granulosa's) secreteren hyaluronzuur
⇒ **Mucinatie** van cumuluscellen
⇒ Gap junctions onderbroken + stop in c-AMP transfer
⇒ Stijging antrale vochtdruk
 - b. Extra c-AMP productie door granulosa's
⇒ **Lyse** follikelstructuur
2. Folliculaire ruptuur
3. Oöcyt komt vrij in buikholte
4. **Corpus luteum**: achtergebleven granulosa's in oviduct
⇒ Productie **oestrogen** + **progesteron**
⇒ Groei endometrium
5. Zonder bevruchting:
 - Luteolyse
 - Afschilferen endometrium
 ⇒ Menstruatie

2.7. De menstruele cyclus

1. Folliculaire fase: 2 weken va. menstruatie
 - Oiv. **oestrogenen** produceren cellen in uterus meer slijm (barrière tegen infecties)
 - Doorbloeding neemt toe
 - Ferning: slijm wordt almaar rekbaarder en vormt kanalen, net vóór de eisprong
2. Eisprong: baarmoederhals doorankelijk voor zaadcellen
3. Luteale fase: 2 weken va. eisprong
 - Oiv. **progesteron** neemt slijmvlies af
 - Endometrium vormt klierbuizen structuur, met gekronkelde bloedvaten (endometriale crypten)
 - Stijging kerntemperatuur met $\pm 0,5^\circ\text{C}$
 - Eventuele implantatie ⇒ endometrium vormt decidua
 - Zonder implantatie ⇒ apoptos



2.8. De menopauze

- = Eierstokken bevatten geen uitrijpbare eicellen (meestal rond 50j.)
 - ⇒ Ovarium secreteert geen oestrogenen
 - ⇒ Endometrium ontwikkelt niet
 - ⇒ Geen meses

Periode errond: climacterium (afname bloedverlies)

Vruchtbaarheid vermindert va. 40j. door kritische daling ovariële reserve

Dx: retrospectief, min. 1j. uitblijven van meses

Sx: door daling oestrogenen

- Vapeurs, hartkloppingen
- Depressie, angst
- Urogenitale klachten

3. Spermatogenese

Cellen thv. testis:

- Germinale cellen (exocrien)
- Leydigcellen (endocrien)
- Sertolicellen (endocrien)

Endocriene functies:

- Seksuele differentiatie
- Regulatie spermatogenese
- Productie seminaal plasma
- Potentie en ejaculatie



3.1. Spermatogonia: de testiculaire stamcellen

Foetale leven:

1. Ontw. **gonocyten** va. primordiale kiemcellen
 - Hebben in cultuur Sertolicellen nodig (itt. kiemcellen)
2. Differentiatie tot **spermatogonia type A** (pluripotente SC's)
 - Incomplete cytokinese ⇒ **syncytiumvorming**
 - Drie richtingen:
 - Mitose (self-renewal) → va. foetaal; nog géén gameten!
 - Apoptose
 - Differentiatie tot ander type spermatogonium → va. puberteit



Modellen:

- **Clermont:**
 - **Subtypes** onder spermatogonia A, met beperkte de-differentiatie ($A_4 \rightarrow A_1$)
 - Subtypes kunnen allen hernieuwen
- **Huckings en Oakberg:**
 - **Eén type** hernieuwende spermatogonium
 - Alle andere worden hieruitgedifferentieerd
 - Géén de-differentiatie

Bij de mens:

- **Twee populaties SC's**
 - Eén die zich traag vernieuwt (reserve SC's)
 - Eén die mitotisch actief is en differentieert (echte SC's)
- **Types spermatogonia**, afh. van de nucleus
 - A long, A pale, A dark
 - Onderlinge de-differentiatie mogelijk
 - Elks kan differentiëren tot type B
- **Renewal capaciteiten:**
 - Theorie: elke A_1 kan 4096 spermatozoa aanmaken
 - Praktijk: veel lager, door apoptose tijdens spermatogenese
 - Fysiologisch: balans tussen voortplantingscellen en Sertoli's (cellulaire homeostase)
 - Opwarming testes
 - Toxische stoffen en straling
 - Wegvallen hormonale stimulatie

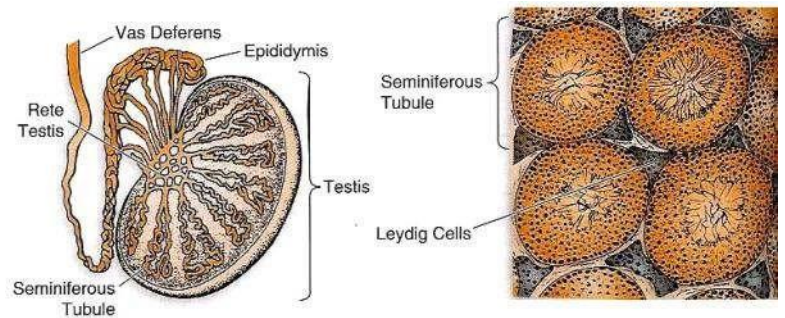
3.2. De puberteit: de spermatogenese start op

- Sterke toename van A's door mitose ⇒ testes vergroten
- Va. nu ook differentiatie tot B's, oiv. hypothalame-hypofysaire as (FSH en LH)

3.3. De spermatogenese na de puberteit

3.3.1. De spermatogenese op anatomisch vlak

1. Genese in **lobuli testis**, gescheiden door septula va. tunica albuginea
2. Via tubuli recti naar **rete testis**
3. Via ductuli efferentes naar **epididymis**, voor stockage en maturatie
4. **Ejaculatie**: afvoer via ductus deferens, ducti ejaculatorii en urethra samen met seminaal plasma uit vesiculae en prostaat



Tubuli seminiferi:

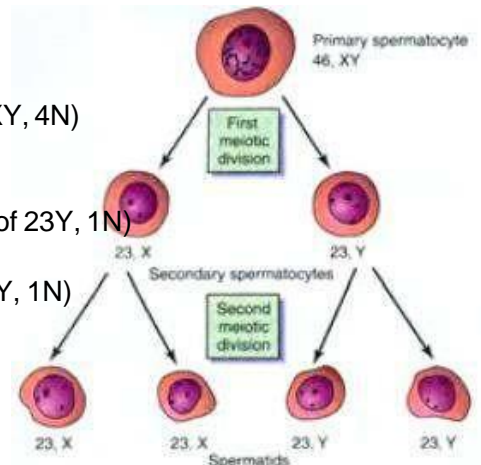
- Germinale cellen (32%) + Sertoli's (17%)
- 1000-tal / testis, elks 30-150cm
- Hoefijzervormig (anastomoserend aan beide kanten met rete)

Interstitium:

- Leydigcellen (3%)

3.3.2. De spermatogenese op cytologisch vlak

1. Proliferatie van germinale stamcellen
2. Mitose en differentiatie (spermacytogenese)
 - a. Elke A (46XY, 2N) vormt **16 B's** (46XY, 2N)
 - b. B's vormen preleptoteen **primaire spermatocyten** (46XY, 4N)
3. Meiose
 - a. 1° vormen **2° spermatocyten** (46XY, 4N)
 - b. Tweede meiotische deling: vorming **spermatiden** (23X of 23Y, 1N)
4. Differentiatie (spermiogenese) ⇒ totaal ± 3 maand
 - a. Spermatiden differentiëren tot **spermatozoa** (23X of 23Y, 1N)
 - b. Productie acrosomale granules in Golgi ⇒ **Acrosoom**
 - c. Vorming **flagellum** va. centriole ⇒ Mitochondria schikken zich hierrond (hals)
 - d. ER, Golgi, ... afgestoten als **residual bodies**
 - e. Nucleus: condensatie van DNA (histonen worden vervangen door protamines)
 - f. Vrijlating van spermatozoön door Sertoli in het lumen



Cyclus van het seminifere epitheel:

- Stadium I: spermatogonia, 1° spermatocyten en spermatiden
- Stadium II: spermatozoa
- ...

⇒ Bij de mens nogal door elkaar

3.3.3. De spermatogenese op histologisch vlak

- Tubuli seminiferi worden afgelijnd door een lamina basalis met Sertoli's
- Daarrond een tunica propria met myoïde cellen (contractiel) en fibroblasten
- Rijk gevasculariseerd interstitium

3.3.3.1. De bloed-testis barrière

Sertoli's in lamina basalis zijn verbonden door tight junctions

⇒ Regelen doorschuiven van germinale cellen

⇒ Vormen barrière en verdelen tubuli



- **Basaal compartiment:** spermatogonia-SC's tot preleptotene 1° spermatocyten
 ————— **bloed-testis barrière: bescherming tegen immuunsysteem**
- **Luminaal compartiment:** germinale cellen krijgen lichaamsvreemde eign.

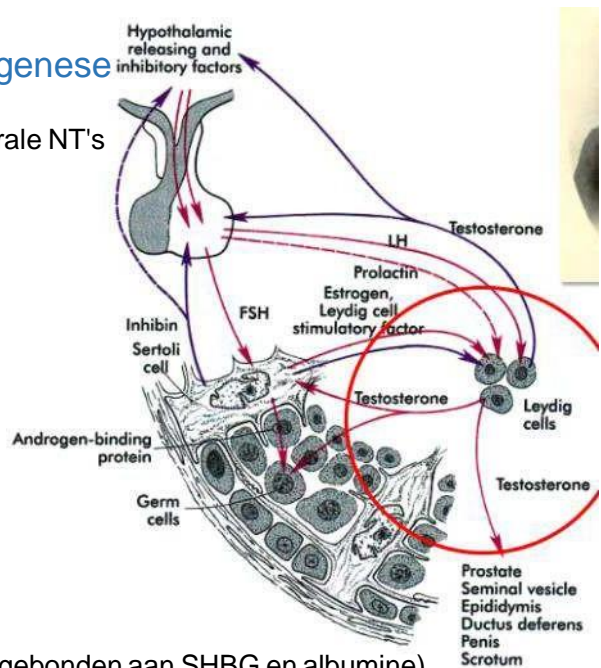
3.3.3.2. De Sertoli cel

- Voeding
- Transport en controle (barrière)
- Secretie lumenale vloeistof
- Fagocytose van residual bodies
- Endocrien: aromatisering testosteron ⇒ oestradiol
- Endocriene regulatie van spermatogenese

3.3.4. endocriene aspecten van de spermatogenese

Endocriene regulatie via hypothalamo-hypofysaire as:

1. **Hypothalamus** secreteert pulsatief **GnRH** oiv. centrale NT's
 Nota: ♀ 90' vs. ♂ 120'
2. Voorkwab hypofyse: receptoren voor GnRH
3. Secretie LH en FSH
4. **LH bindt op Leydig's:**
 - a. ATP ⇒ c-AMP
 - b. Activatie proteïnekinasen
 - c. Productie **testosteron** va. cholesterol
 - **Functies:**
 - 2° geslachtskenmerken
 - Spermatogenese
 - Aanmaak seminaal plasma
 - Potentie en ejaculatie
 - **mechanismen:**
 - Neg. feedback (~mannenpil)
 - Endocriene effecten (in circulatie, gebonden aan SHBG en albumine)
 - Paracriene effecten: stimulatie Sertoli's (samen met FSH)
5. **FSH bindt op Sertoli's:**
 - a. ATP ⇒ c-AMP
 - b. Activatie proteïnekinasen
 - c. Testosteron (aan ABP) ⇒ **oestradiol**
 - **Mechanismen:**
 - Neg. feedback:
 - Lange naar hypothalamus
 - Korte naar Leydig's
 - Endocriene effecten
 - Paracriene effecten
 - d. Productie **inhibine**: neg. feedback naar hypofyse
6. Thv. germinale cellen:
 - a. **FSH** stimulatie mitoses (via Sertoli's, paracrien dmv. SCSGF)
 - b. **Testosteron** stimuleert meiose (via Sertoli's, dmv. ABP dat testosteron bindt)



3.4. Factoren die de spermatogenese beïnvloeden

3.4.1. Fysiologische factoren

- Voeding: Vit. A en E
- Vascularisatie: 2 à 4°C lager dan lichaams-T (dmv. plexus pampiniformis)

3.4.2. Latrogene factoren

- Straling (vernietiging spermatogonia A ⇒ geen nieuwe meer, maar wel nog een "maturatie depletie periode" doch met chromosoomafwijkingen)
- Medicatie (eg. antitumorale zoals Hodgkinlymfom)



3.5. Testiculair dysgenese syndroom of TDS

- Verminderde spermakwaliteit
 - Toename in testiskanker
 - Hypospadie
 - Cryptorchidie (niet-indaling)
1. Blootstelling foetus aan hormoonverstorende stoffen (vnl. xeno-oestrogenen, die binden op oestrogeen-receptoren)
 2. Verminderde productie van Sertoli's
 3. Tekort aan AMH (⇒ cryptorchidie, carcinoma-in-situ van SC's, ...)

3.6. De ejaculatie

1. **Sy NS**: peristaltische contracties van epididymis en vas deferens
2. **Vesiculae** secreteren 2-3ml alkalische vloeistof via ductus ejaculatorius in de prostaat urethra
3. **Prostaat** secreteert 1-2ml redelijk zure vloeistof
4. Blaas wordt afgesloten (voorkomen retrograde ejaculatie) en ejaculaat gaat door urethra

Functies van de zaadcel:

- Aanbrengen haploïde set chromosomen
- Activeren ontw.-proces van de eicel

Opbouw zaadcel:

- Kop: sterk gecondenseerde nucleus met inactief DNA ⇒ eicel-herkenning + vracht
- Middenstuk: mitochondria ⇒ energie
- Flagellum: microtubuli ⇒ propeller

4. Fertilisatie

Doel:

- Herstellen diploidie
- Trigger embryogenese

4 stappen:

1. Gameetinteractie
2. Eicelpenetratie door spermatozoön
3. Fusie genomen
4. Activatie eicelmetabolisme

4.1. De gameetinteractie

4.1.1. De gameetinteractie bij zee-egels

Algemene stappen:

1. Chemo-attractie
2. Acrosoomreactie (soortspecifiek)
3. Penetratie van het **extracellulaire omhulsel**
 - Bij zoogdieren de *granulosacellaag*
 - Bij zee-egels een *gellaag*
4. Binding aan **extracellulaire matrix**
 - Bij zoogdieren de *zonapellucida*
 - Bij zee-egels de *vitelliene enveloppe*
5. Penetratie van extracellulaire matrix
6. Fusie plasmamembranen

Zee-egels hebben onderaan een kleine opening waar gameten vrijkomen.

4.1.1.1. De chemo-attractie

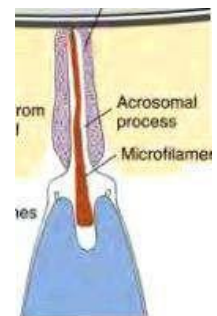
1. Mature eicellen secreteren chemische substanties (**resact**) vanuit extracellulaire matrix
2. Vorming **gradiënt**
3. **Chemotaxis:**
 - a. Zaadcellen hebben resact-receptor
 - b. Binding induceert ATP-productie en activiteit thv. dyneïne-arm van de flagel
 - c. Hoe hoger de concentratie, hoe sterker de beweging

4.1.1.2. De acrosoomreactie

1. Extracellulaire omhulsel (i.c. gellaag) van de eicel heeft een jelly-factor
2. Dat wordt herkend door een zaadcelreceptor
3. Gecontroleerde exocytose van **proteolytische enzymen**
4. Extracellulaire omhulsel wordt opgelost

4.1.1.3. De binding aan de extracellulaire matrix

1. Zaadcel van de zee-egel vormt **acrosoomale processus** dmv. actine filamenten
2. Extracellulaire matrix van de eicel (i.c. vitelliene enveloppe) heeft receptoren voor acrosoomale proteïnen (i.c. **bindines** ⇒ soortspecifiek!)



4.1.1.4. De penetratie van de extracellulaire matrix en fusie van membranen

1. Lokale lyse van de vitelliene eveloppe
2. Eicel vormt **conus** vanaf de microvilli van de membraan dmv. actine filamenten
3. Hierop verankert de zaadcel
4. Versmelting van membranen (oa. oiv. bindine)
5. Vorming cytoplasmabrug doorheen de extracellulaire matrix



4.1.2. De gameetinteractie bij zoogdieren

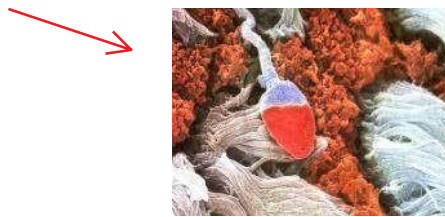
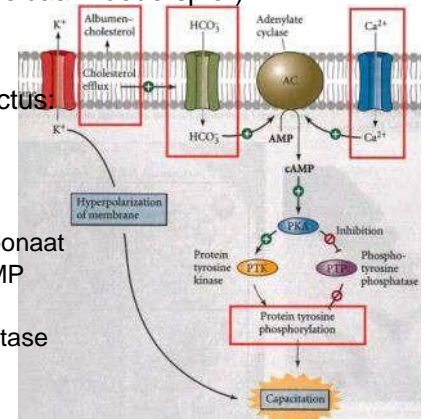
4.1.2.1. De zaadcelmigratie in de vrouwelijke tractus

- Chemo-attractie is minder belangrijk
- Bel. **selectie thv. cervicale mucus** (die enkel doordringbaar is in de dagen voor de eisprong) + selectie op **beweeglijkheid** door de afstand
- Zaadcellen bewegen doorheen **virtuele kanalen** in de mucus
- Binnen 30min. reeds zaadcellen in de tuba (wsl. ook **contracties** van de baarmoederspier)

4.1.2.2. De hyperactivatie en capacitatie

Spermatozoa ondergaan fysiologische veranderingen in de vrouwelijke tractus:

- **Hyperactivatie**: snellerbewegen
- **Capacitatie**: capaciteit tot acrosoomreactie
 - **Inductie** door calcium, bicarbonaat en albumines
 - i. Albumines (♀) binden met cholesterol (♂) ⇒ influx Ca^{2+} en bicarbonaat
 - ii. Stimulatie adenylaatcyclase enzyme ⇒ meer productie van c-AMP
 - iii. Activatie PKA
 - iv. Activatie proteïne-tyrosine kinase eninhibitie fosfotyrosine-fosfatase ⇒ Fosforylatie van cytoplasmatische eiwitten
 - Tijdelijk proces
 - **Translocatie**: tijdelijk vasthechten van niet-gecapaciteerde cellen aan het epitheel van de eileider zorgt voor spreiding



4.1.2.3. De acrosoomreactie

1. Door hyperactivatie geraken zaadcellen doorheen de granulocellen tot de **zona pellucida**
2. Binding met ZP_3 ⇒ Ca^{2+} -influx
3. **Acrosoomreactie** (exocytose)
4. Deel met ZP_3 -receptoren lostop
5. 2° binding met ZP_2 ⇒ stevige verankering aan ZP

4.1.2.4. De penetratie en membraanfusie

Fertiline (het equivalent van bindine) op het equatoriale segment van de zaadcel bindt met een integrine van de eicel

4.2. Polyspermieblok

Na penetratie voltrekt zich de laatste meiotische deling van de eicel (⇒ haploïd).

- **Polyspermie**: meer dan één zaadcel
 - ⇒ Polyploidie
 - ⇒ Abnormale klievingsdelingen (want meerdere centriolen)

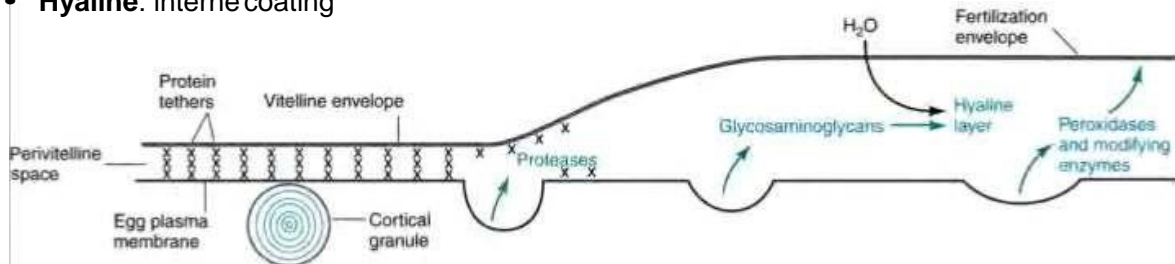
4.2.1. Het vroege polyspermieblok (niet bij zoogdieren)

Transiënte verandering van membraanpotentiaal ($-70 \Rightarrow +20mV$) door influx Na^+

4.2.2. Het late polyspermieblok

Definitieve verandering van de eicelmembranen door **vrijgave corticale granules naar de perivitelline ruimte**:

- **Proteases**: verbreken verbinding tussen oölemma en ECM
- Proteases: structurele veranderingen van ECM
⇒ vnl. bij zoogdieren: afbraak ZP₂ en ZP₃ (va. plaat van penetratie, via transiënte stijging van Ca²⁺)
- **Hyperosmotische mucopolysacharides**: toename watermassa ertussen
⇒ vnl. bij zee-egels (vorming "fertilisatie envelope")
- **Peroxydases**: verhardten ECM
- **Hyaline**: interne coating



4.3. Syngamie en activatie

Net na de fusie:

- Kern van de zaadcel begint te decondenseren
⇒ **Syngamie**: samensmelten haploïde kernen
- **Activatie** metabole stappen in de eicel:
 - a. Fusie zorgt voor activatie **fosfolipase-C**
⇒ Verschillende modellen:
 - Binding tussen zaadcel en transmembranaire tyrosinekinase eicelreceptor
 - Na fusie activeert eicel een tyrosinekinase in zaadcel
 - Zaadcellen hebben oplosbare factor die rechtstreeks fosfolipase-C activeert (**oscilline**)
 - b. Stijging **Ca²⁺** en **pH**
 - c. Activatie **NAD kinase** én stimulatie **transcriptie en translatie**

4.4. De zaadcel decondensatie en de vorming van de pronuclei

1. Nucleaire envelop van de zaadcel desintegreert en decondenseert oiv. glutation
⇒ Vorming **pronucleus**
2. Zaadcel brengt ook een **centriole** aan
⇒ Vormt **microtubule organising centre**, dat de **aster** vormt
⇒ Die brengt de twee pronuclei met elkaar in contact
3. Ondertussen ondergaan beide pronuclei de S-fase (DNA-replicatie)
4. Eens ze naast elkaar liggen condenseert chromatine tot chromosomen
5. MTOC wordt spoelfiguur en voltrekt metafase en anafase
⇒ Pas diploïdie va. 2-cellig stadium
- Paternale mitochondriën destintegreren

4.5. IVF

Gameetinteractie en **bevruchting** gebeuren buiten het lichaam:

1. Ovariële stimulatie met speciale GnRH-analogen, die LH-piek (en eisprong) verhinderen
2. Eens follicels > 17mm wordt hCG toegediend als alternatief voor LH-piek
3. Pre-ovaluatoire follicels worden aangeprikt om eicellen te collecteren
4. Inseminatie met *gecapaciteerde* zaadcellen (3 à 20k)
5. Geslaagde bevruchting bij aanwezigheid van *twee pronuclei*
6. 48u later wordt 6 à 8-cellig embryo teruggeplaatst in uteriene caviteit
 - Eileiderpathologie, endometriose, immunologische onvruchtbaarheid, ... ⇒ ± 30% kans / cyclus en 80% na meerdere cycli
 - Oligoasthenoteratozoöpermie ⇒ ± 15% / 50%

4.6. ICSI (intracytoplasmatische sperma injectie)

Eén zaadcel wordt in het cytoplasma van de eicel gebracht dmv. een micromanipulator
⇒ Circumventie van alle stappen tot en met membraanfusie

- Toepassingen:
 - Oligozoöpermie
 - Evt. globozoöpermie (abnormaal acrosoom)
 - Pathologieën in transport van zaadcellen
- Slaagkans van $\pm 70\%$ / 95% bij gezonde eicellen

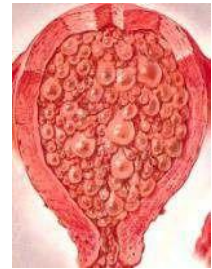
5. Genomische imprinting en transcriptie regulatie

Mendeliaanse overerving: impact ♂ genen = impact ♀ genen

5.1. Het paternele en maternele genoom zijn niet equivalent

5.1.1. De mola hydatidosa

- Amorfe massa in de uterus (1/2000)
- Druiventrosvormige **ontaarding van de chorionvlokken** van de placenta
 - Partiële mola: gecombineerd met normale zwangerschap
 - Complete mola: zonder zwangerschap
- Oorzaak is **abnormaliteiten bij bevruchting**:
 - Partiële: twee X-zaadcellen ⇒ triploïd embryo (69, XXX)
⇒ Normale ontw. kiemknop, maar abnormale ontw. trofoblast
 - Complete: verlies van materneel materiaal, één X-zaadcel die dupliceert ⇒ diploïd (46, XX)
⇒ géén ontw.
- Eindigt altijd in **miskraam**: overwicht (partiële) of enkel (complete) paternele informatie is dus niet voldoende! (niet equivalent)



5.1.2. Pronuclei transplantatie

- ♀ Pronucleus vervangen door ♂ ⇒ geen ontw. embryo, maar wél normale placenta
 - ♂ Pronucleus vervangen door ♀ ⇒ normale ontw. embryo, maar heel kleine placenta
- ⇒ Bipaternele informatie nodig

5.1.3. Parthenogenese

= Ontw. eicel tot embryo zonder enige paternele bijdrage

- Bij **zoogdieren** enkel door inductie, maar altijd miskraam
- Bij **mensen** wel soms een **goedaardig ovariëel teratoom** of **cystisch dermoïd** (oögonium dat zich begint te ontwikkelen)
- Bij sommige fruitvliegen pseudobevruchting door poollichaampje
- Bij sommige hagedissen tetraploïde oogonia voordat de meiose aanvat
- Bij sommige sprinkhanen géén meiose, maar enkel twee mitosen
- Bij **insecten** ook mannetjes:
 - Bevruchting ⇒ vrouwtjes (diploïd)
 - Géén bevruchting ⇒ mannetjes (haploïd)

→ altijd ♀

5.1.4. Imprinting disorders (zie 5.2.)

- Voorbeelden:
 - **Angelman syndroom**:
 - Mentale retardatie
 - Grote lachende mond
 - **Prader-Willi syndroom**:
 - Mentale retardatie
 - Kleine gestalte
 - Obesitas
- Deletie van *E6-AP-ubiquitine proteïne ligase-gen* op chr. 15:
 - Materneel ⇒ Angelman
 - Paterneel ⇒ Prader-Willi
 - Beiden ⇒ letaal

5.2. Genomische imprinting

Enkel maternale of paternale allel expressief:

- Voor de meeste genen maakt het niet uit: ad-random imprinting van **allelen**
- Mechanisme:
 - a. Methylatie van cytosine
 - b. **5-methyl-cytosine** stabiliseert nucleosomen (= stuk DNA rond 8 histonen, $\pm 10\text{nm}$)
= geen transcriptie
- Hetzelfde proces zorgt ook voor **weefsel specifieke** expressie
- Het is ook **dynamisch**, eg. Hb is bij volwassene anders dan bij foetus

5.3. Dosage compensation

- Bij fruitvliegen: mannetjes hebben dubbele transcriptie van X-gebonden genen
- Bij zoogdieren: inactivatie van één volledige X bij vrouwtjes
- Mechanisme:
 - Chromatine blijft gecondenseerd als heterochromatine
= Vormt **Barr bodies**: uitsteeksel thv nucleaire enveloppe
 - Gebeurt ad-random
 - Wordt geïnduceerd door **Xist** op het inactieve chr. (dat dus gemethyleerd is op de actieve X)
- Timing:
 - Tem morula zijn beide X actief
 - Blastocyst:
 - **Trofoctoderm**: inactivatie van paternale X
 - **Primitief ectoderm** van ICM: inactivatie van paternale X
 - **De rest** van ICM: inactivatie ad-random (cf. lapjeskatten: kleuren zit op X)
 - Oögenese: reactivatie

6. Preimplantatie embryonale ontwikkeling

6.1. Preimplantatie embryonale ontwikkeling bij niet placenterende dieren

Twee mogelijke strategieën voor ex-vivo ontwikkeling:

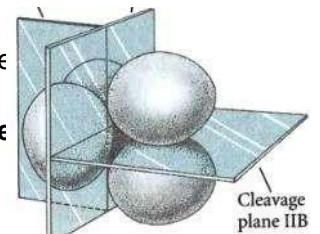
- Snelle embryonale ontw. (amfibieën < 4d.)
 - Veel dooiermateriaal
 - Veel mRNA
 - Maternele controle
- Trage embryonale ontw. (reptielen en vogels)
 - Heel veel dooiermateriaal
 - Minder mRNA
 - Embryonale controle

6.2. Preimplantatie embryonale ontwikkeling bij placenterende dieren

- Weinig dooiermateriaal
- Weinig mRNA
- Embryonale controle
 - ⇒ **Zygotic activation**: switch van mRNA in eicel naar embryonaal genoom (va. 4 à 8-cellig)

6.3. De klievingsdelingen

- Snel opeenvolgende mitosen zonder celgroei tot blastomeren
- Blastomeren zijn **totipotent** (evt. alternatief voor ESC's via splijtingstechniek)
- Binnen **intacte ZP**
- Bij zoogdieren volgens specifieke **delingsvlakken**, die bij elke deling **roteren**
Bij amfibieën loodrechte delingsvlakken, die echter niet roteren
- Bij zoogdieren **asynchroon** (dus tussenstadia, zoals 3-cellig)
- Bij zoogdieren **compactie**: vervloeien tot één geheel
- Veranderende metabole eisen tijdens stadia (bel. voor IVF: nood aan sequentiële media)



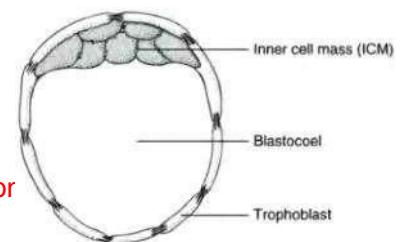
6.4. De compactie

- 8 à 16-cellig stadium (= **morula** stadium)
- **Buitenste** blastomeren versmelten en vormen **ticht en gap junctions**
- **Polarisatie**: *buitenste* cellen vormen microvilli



6.5. De cavitatie

- Komt na compactie
- Vochtophoping tussen interne cellen via Na^+/K^+ ATPase (enkel in *buitenste* cellen):
 - a. Pompt Na^+ van buiten naar intracellulair
 - b. Pompt Na^+ tussen interne cellen
- va. nu blastocyst of **blastula**:
 - Vochtholte = **blastocoele**
 - **ICM** of **kiemknop** = **embryo**
 - Externe cellen met microvilli = trofocoderm of **trofoblast** = **chorion**



Chimeren: organismen met verschillende genetische afkomsten

1. Blastomeren uit 8-celligembryo scheiden
2. Inbrengen in blastocoele van een ander individu

6.6. Embryonale stamcellen

- Kenmerken:
 - Ongespecialiseerd
 - Ongelimeerde self renewal
 - Capaciteit tot differentiatie
- Oorsprong:
 - Vóór compactie: totipotent
 - Blastocyst: pluripotent
- Adulte of somatische SC's:
 - Weefselspecifiek (multipotent)
 - 10 à 20-tal
 - Differentiatie verloopt via progenitor- of precursorcellen

6.7. Welke stamcel voor regeneratieve celtherapie?

Problemen:

- Differentiatie kan niet goed worden gecontroleerd
- Afstoting
- Ethisch

Modellen voor adulte SC's:

- Verfaillie (KUL)
- iPSC's:
 - Oct3/4, Sox2, Klf4 enc-Myc
 - Risico op oncogeen transformatie
- Spermatogoniale stamcellen in de testes

7. Implantatie

Afsluiting van de 1^e week: wisselwerking tussen twee genetisch verschillende weefsels

- Intense cross-talk tussen beide
- Aangepaste voorbereiding

7.1. De maternale klok

va. LH-piek vóór eisprong:

1. Granulosacellen maken **oestrogenen** en **progesteron**
2. Endometriale cellen hebben receptoren voor beide
3. Oiv. hormonen ondergaat endometrium functionele veranderingen ⇒ **secretoire fase**
4. 7d. na LH-piek (5,5 na ovulatie) is endometrium klaar

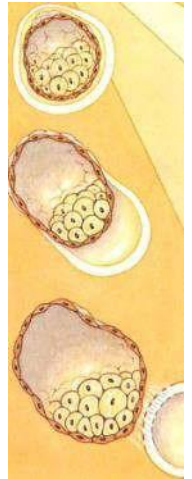
7.2. De embryonale klok

va. fertilisatie:

1. Na 5d. komt het als **blastocyst** in de uterus, omgeven door **ZP**
2. **Hatching**: ontdoen van ZP (vnl. vanuit embryo zelf)
 - ☹️ **Extra-uteriene graviditeit**: buitenbaarmoederlijke implantatie, door te vroege hatching
 - Meestal ampulair (distaal deel van de tuba)
 - Istmisch (proximaal)
 - Zeldzaamst interstitieel (overgang tussen tuba en uterus)
 - Ook zeldzaam cervicaal, ovarieel, abdominaal

Mechanisme:

- Trofoblast secreteert proteasen = lyse ZP-proteïnen
- Tegelijk heb je afwisselend contractie en opzwellen van de blastocyst (dmv. blastocoele)



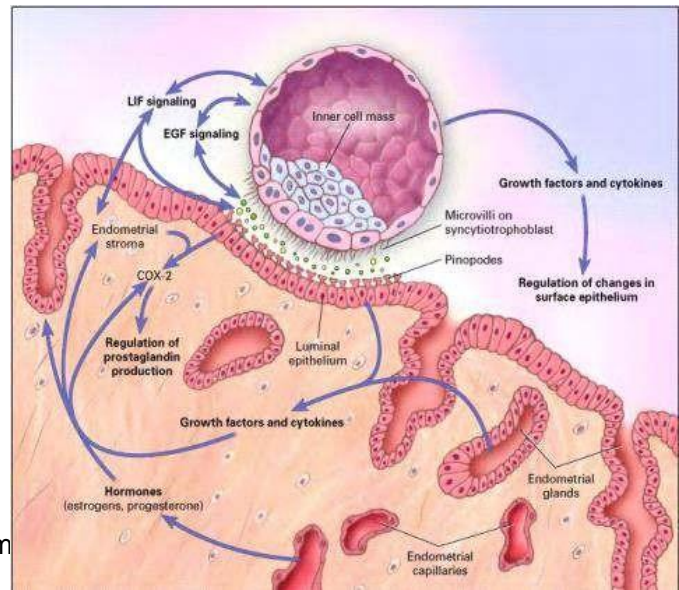
7.3. Onderhandelingen tussen embryo en endometrium

Embryo:

- Embryo secreteert zelf **oestradiol**
- Na hatching secreteert het ook **hCG** (human chorionic gonadotrofine)
⇒ Stimuleert corpus luteum tot secretie van oestradiol en progesteron
- Cytotrofoblast secreteert ook een hoop moleculen (oa. integrines en receptoren voor groeifactoren)
- Géén secretie van MHC's (dus geen afstoting door moeder)

Endometrium:

1. **Folliculaire fase:**
 - Proliferatie oiv. oestradiol
 - Stromale component neemt toe
 - Epitheel vormt klieren
 - Groei van arterioles in het stroma
 2. **Secretoire fase** (va. ovulatie):
 - Accumulatie van glycogeen
 3. **Mid-secretoire fase** (implantatie):
 - Enorme klierbuizen vol glycogeen
 - Hypervascularisatie en oedeem van het stroma
 - "Implantatie-venster": 7 tot 11d. na LH-piek
- ⇒ Endometrium is receptief voor embryonale signalen, met oa. Muc-1 expressie



7.4. De implantatie verloopt in fasen

7.4.1. Activatie

Embryo krijgt signaal van uteriene epitheel

Nota: hert maakt hiervan gebruik om implantatie uit te stellen volgens seizoenen

7.4.2. Appositie (presentatie embryo aan epitheel)

Embryo komt in contact met epitheel en **oriënteert** zich:

- Uterus: meestal thv. fundus
- Embryo: kiemknop

7.4.3. Aanhechting (fysische contacten)

Tijdens implantatie-venster hebben uteriene epitheelcellen **pinopods** (kleine uitstulpende blaasjes)
Aanhechting gebeurt via receptor-ligand, dmv.

- **adhesiemoleculen:** integrines, intercellulaire adhesiemoleculen (ICAMPs)
- **modulerende moleculen:** IL-1, leukemia inhibitory factor (LIF)

7.4.4. Intrusie (invasie)

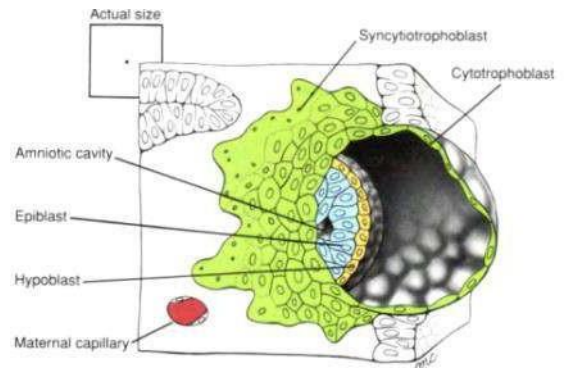
- Trofoblastcellen rond kiemknop delen snel zonder membraanvorming
⇒ Cytoplasmamassa met multi-pele kernen (= **syncytiotrofoblast**)
⇒ Die massa ontwikkelt zich tussen het epitheel
- Andere trofoblastcellen van trofoderm (thv lumen) delen traag en bouwen wel membranen
= **Cytotrofoblast**

7.5. De uteroplacentaire circulatie

⇒ Opbouw tijdens **2^e week**

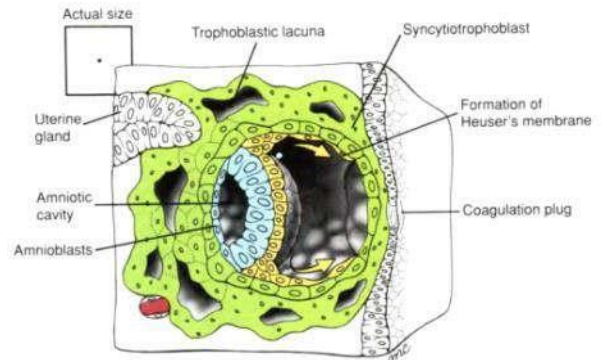
Embryo is tweebledige kiemschijf, met **epiblastlaag** en **hypoblastlaag**

1. dag 8:
 - **Syncytiotrofoblast** trekt embryo onder epitheel
 - Tussen epiblastcellen ontstaat een **amnioholte**



2. Dag 9:

- o Embryo volledig onder epitheel
- o Re-epithelisatie ⇒ enkel transiënte fibrineplug blijft over
- o Va. **hypoblast** vormt zich **membraan van Heuser** over blastocoele
- o Blastocoele heet nu **exocoeloom** of **primitieve dooierzak**

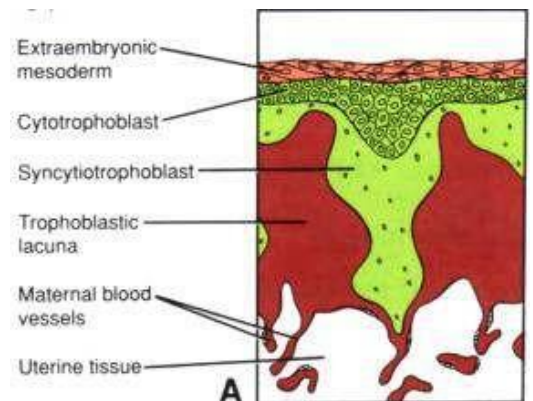
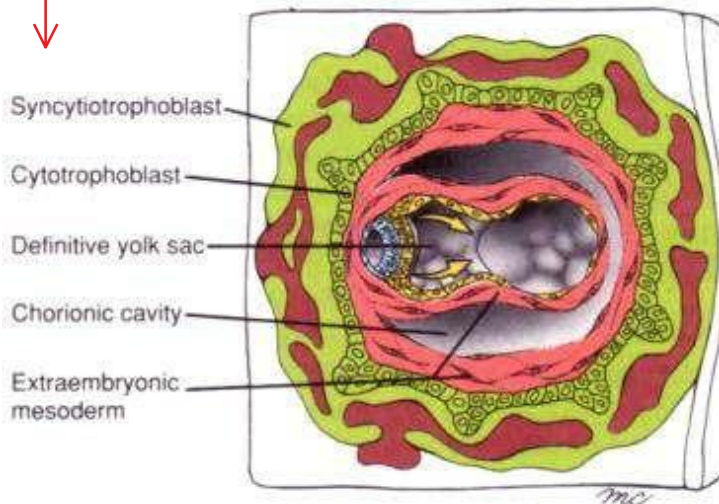


3. Dag 10:

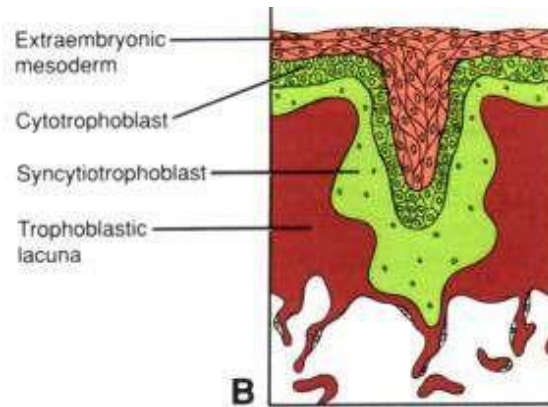
- o Start ontw. uteroplacentaire circulatie

4. Dag 13:

- o Cellen va. **hypoblast** bedekken exocoeloommembraan
⇒ Vorming kleinere **secundaire/definitieve dooierzak** binnen exocoeloom
⇒ Tweelagige kiemschijf (met amnionholte) + dooierzak hangen in coeloom- of **chorionholte**
- o ontw. van 1° villi (of hechtvlokken) door uitstulping **syncytiotrofoblast** met **cytotrofoblast**, overdekt met **extraembryonair mesoderm** (tussen Heuser en cytotrofoblast)
⇒ Villi steken uit in de maternele **bloedsinussen**

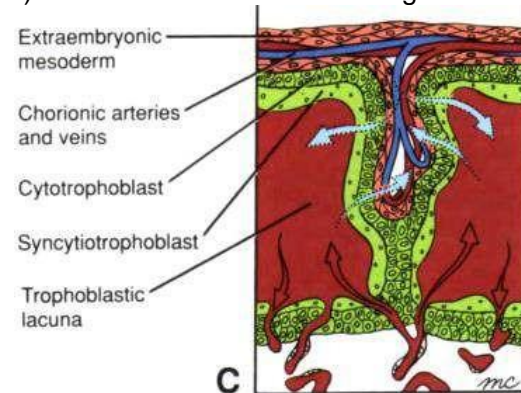


5. Dagen erna groeit **mesoderm** verder in ⇒ vorming 2° villi



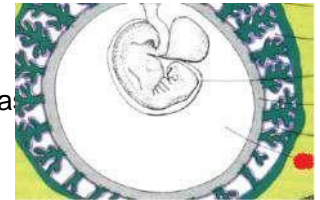
6. Dag 21:

- Vorming arteries en venen in **extraembryonair mesoderm** = 3° villi
- Die vormen vatennetwerk (= **chorionplaat**) tussen de villi in de navelstreng



⇒ va. week 3:

- Transport gebeurt actief
 - 1) Syncytiotrofoblast groeit in maternelevaten
 - 2) Lacunes vullen zich met bloed
- Extra-embryonale cellen tussen membraan van Heuser en cytotrofoblast = Extra-embryonair reticulum of **coeloom**



- Pool thv kiemknop heeft meer villi: **chorion frondosum** = placenta:
 - 3° villi, met daartussen intervillieuze ruimten, die worden gevoed door maternele spiraalarteriën
- Pool ad andere kant: **chorion laeve**
- **Endometrium: decidualisatie** (opstapeling glycogeen + hypervascularisatie)
 - Decidua basalis: thv chorion frondosum
 - Decidua capsularis: thv chorion laeve (overdekt vroege embryo)
 - Decidua parietalis: bekleedt de rest van de uterus

8. Gastrulatie

⇒ Tijdens 3^e week:

- Herschikking cellen
- Vorming driebladige kiemschijf
- Bepaling lichaamsassen

8.1. De basismechanismen van de gastrulatie

- Celdelingen
- Veranderingen in celvorm
 - Thv actinenetwerk (contractiel)
 - Soms groepen cellen ⇒ globale structuurverandering
- Veranderingen in celkleverigheid:
 - Bep. door CAMs
 - Met homofiele binding
 - Met heterofiele binding
 - Met Ca²⁺-afh. homofiele binding
 - Dynamisch
- Migratie van cellen
 - Invaginatie: instulpen van een cellaag
 - Involutie: één laag draait over een andere
 - Ingressie: afz. cellen migreren uit weefsel
 - Delaminatie: groep cellen migreert uit weefsel en vormt een nieuwe laag ernaast
 - Epibolie: overgroeien van een andere cellaag
 - Intercalatie: samenvoegen van cellagen

8.2. Gastrulatie bij de zee-ezel

1. Eicel is polair: animale en vegetale pool
2. Eerste klievingsdelingen meridionaal
3. Va. 3^e klieving ook equatoriaal:
 - Animale pool: mesomeren, of epidermale cellen (**ectoderm**)
 - Vegetale pool:
 - Macromeren
 - Micromeren (**endoderm**)

⇒ Cellen van verschillende grootte

4. Gastrulatie: (thv vegetale pool)

a. **Ingressie:** thv micromeren (vorming **mesoderm**)

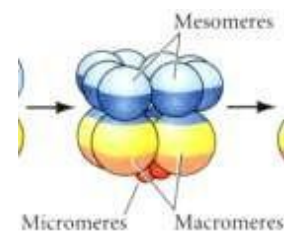
- i. *Bottle cells* komen los uit de hyaliene laag rond de blastula
 - ii. Gaan door basale lamina tot in de blastocoele
 - iii. Vormen kraag dmv. filopodia (en CAMs)
- ⇒ Vormen 1^o mesenchymcellen (⇒ skelet)

b. Invaginatie:

- i. Epitheelcellen van de vegetale pool secreteren chondroïtinesulfaat proteoglycanen naar de binnenkant van de hyaliene laag
- ii. De binnenste laag zwelt op, terwijl de buitenste stijf blijft ⇒ kromming
- iii. Constrictie van epitheelcellen ⇒ kegelvormig
- iv. Herschikkingen dmv. intercalatie

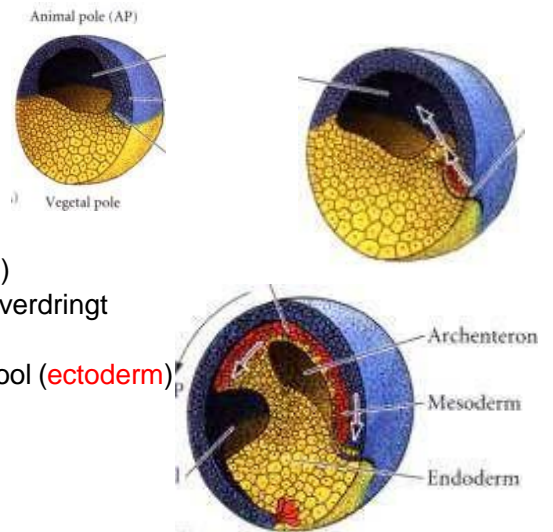
⇒ Vormen lange koker (archenteron ⇒ maag-darmkanaal)

- c. Craniaal-caudale oriëntatie + blauwdruk voor organogenese



8.3. Gastrulatie bij de amfibieën

1. Eicel is polair
2. Eerste klievingsdelingen meridionaal
3. va. 3^e klieving ook equatoriaal
 - o Trager thv. vegetale pool
 - o Dus ook hier blastocyst met ongelijke cellen
4. Gastrulatie: thv overgangszone
 - a. Ingressie: migratie naar blastocoele (**mesoderm**)
 - b. Invaginatie: vorming blastopore die blastocoele verdringt ⇒ Archenteron (**endoderm**)
 - c. Epibolie: animale cellen overgroeien vegetale pool (**ectoderm**)
 - d. Oriëntatie + blauwdruk

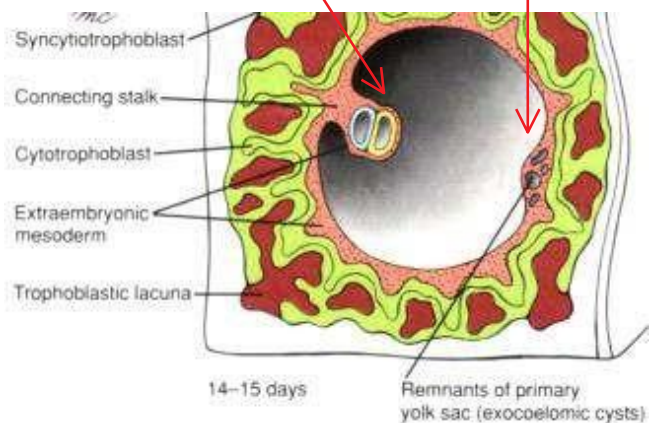


8.4. Gastrulatie bij de mens



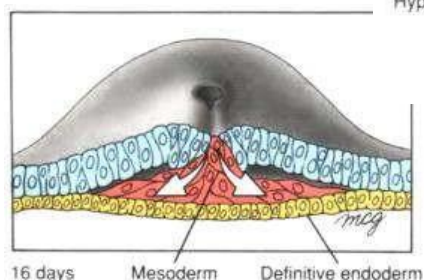
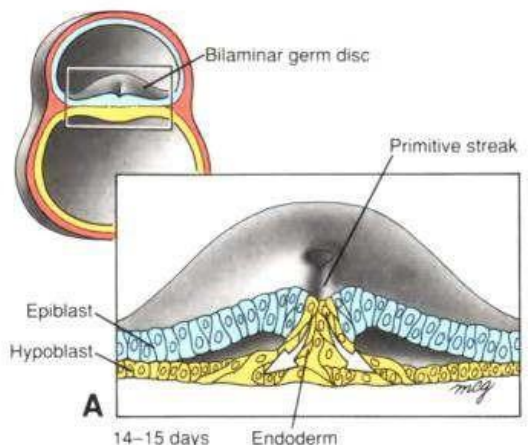
Dag 12 Extraembryonic mesoderm

1. Va. dag 12 groeit extra-embryonair mesoderm tussen membraan van Heuser en cytotrofoblast
2. ertussen ontstaat een chorionholte
3. De primitieve dooierzak wordt afgesnoerd:
 - o exocoeloomcyste
 - o definitieve dooierzak



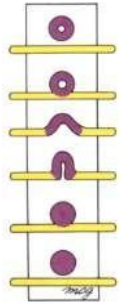
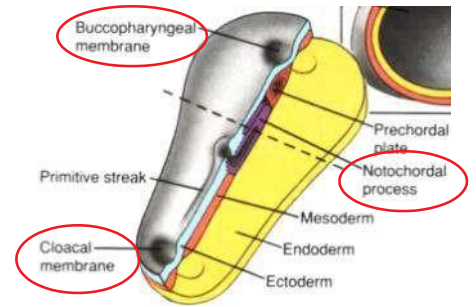
8.4.1. Van twee naar drie kiemschijfbladen

1. Va. dag 15 organiseert groep cellen thv. epiblast zich tot primitiefknoop (of knoop van Hensen)
2. Vanaf hier invaginatie naar caudaal: primitiefstreep
3. Ingressie van epiblast + vormverandering tot bottle cells = Mesenchymale cellen oiv. TGF
4. Verdringing van hypoblast door secretie van hyaluronzuur ⇒ vorming van virtuele ruimte
5. Ruimte wordt opgevuld door **mesoderm**
6. Hypoblast wordt **endoderm**
7. Epiblast wordt **ectoderm**

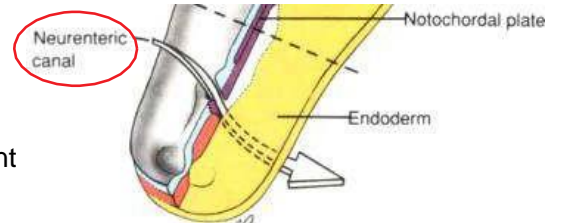


8.4.2. De ontwikkeling van het mesoderm

- Vanaf de primitiefknoop vormt zich een buis naar craniaal: notochordale processus (ook van mesenchymale cellen)
- Aan weerszijen strekt mesoderm zich uit, BEHALVE
 - Craniaal (buccopharyngeale membraan)
 - Caudaal (cloacale membraan)



1. Notochord wordt opgenomen in endoderm
= Notochordale plaat
 2. Krijgt solide buisvorm
= Chorda dorsalis
 3. Thvoorsprong tijdelijke verbinding tussen dooierzak en amnion: neurenterisch kanaal
- Rond notochord vormen wervels, waarna het verdwijnt
 - Het induceert de vorming van de neurale plaat in het ectoderm



8.4.3. Caudale dysplasie

= Mesodermale structuren onderontwikkeld

- In extremis sirenomyelie (fusie onderste ledematen)
- cf. muizen: t-locus op chr. 17 zorgt voor ingressie van mesodermale cellen vanaf het epiblast

8.4.4. Andere vroege mesodermale ontwikkelingsstoornissen

= Geen regressie van mesodermaal weefsel (primitiefstreep)

- Caudaal: sacrococcygeaal teratoom (1/35k)
= Pluripotente cellen!
- Craniaal: hypertelorisme (abnormale afstand tussen gepaarde organen)
 - Eg. holoprosencefalie (afwijking of ontbreken neusbrug)
 - Frequent bij fetal alcohol syndrome of FAS

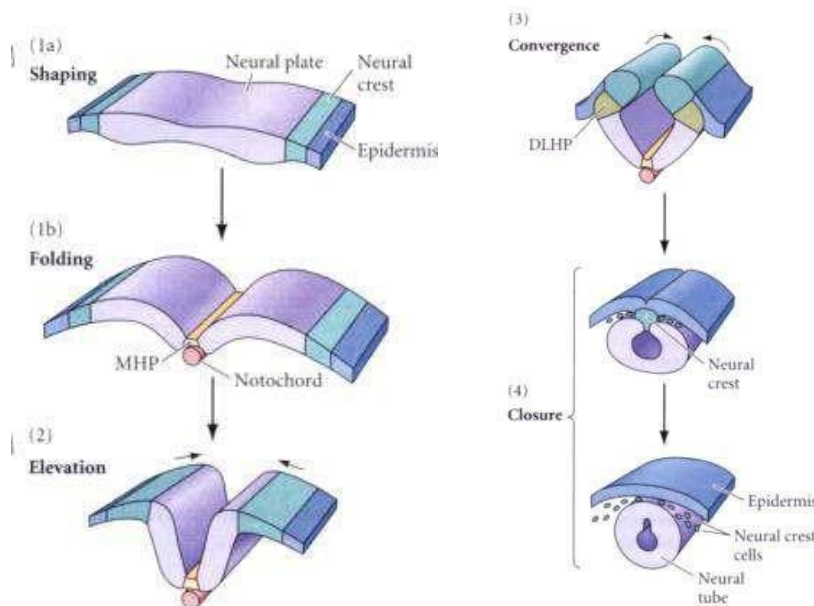
9. Neurulatie en somietvorming

⇒ Tijdens 4^e week:

1. Neurale plaat
2. Neurale groeve
3. Neurale buis
4. Zenuwstelsel

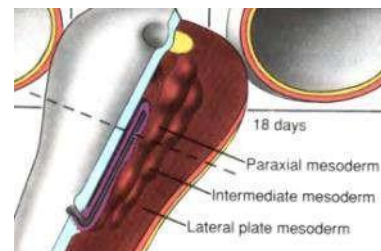
9.1. Vorming van de neurale buis

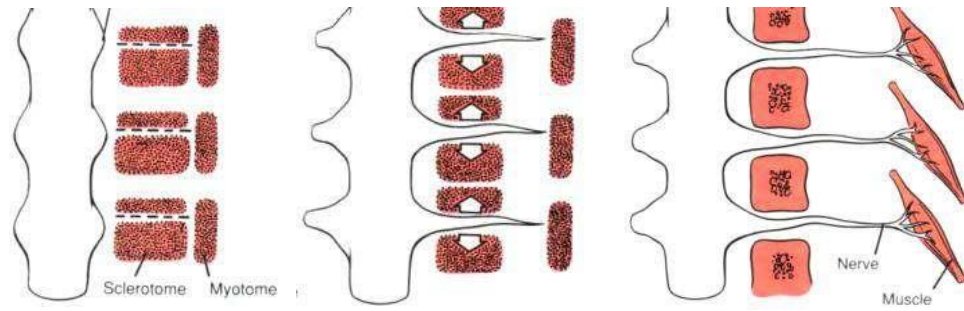
1. Notochord ⇒ neurale plaat
 2. **Celvorm** verandert ⇒ neurale wallen (lijst) rond neurale groeve
 3. 4w.: **CAMs** ⇒ afsnoering tot neurale buis
 - N-cadherine: vorm van neuralebuis
 - E-cadherine: sluiten ectoderm erboven
- ⇒ Craniaal en caudaal nog lange tijd een **neuropore**
4. Neurale lijstcellen ertussen zorgen later voor:
 - Craniaal: tanden, kraakbeen en hoofdhuid
 - Caudaal: spinale ganglia, melanocyten en bijnierschors



9.2. Vorming van de somitomen en somieten

- **Para-axiale mesoderm**: naast notochord
 - ⇒ va. 20d. heroriëntatie in kraalsnoer: **somitomen** (± 3/d. vanaf craniaal)
 - ⇒ Tegen 5w. 42 à 43: segmentatie van embryo in fylogenetisch stadium
 - Craniaal: **neuromeren**
 - Caudaal: **somieten**
 - Ventraal: **sclerotomen**
⇒ *wervels*, die neurale buis omringen
 - Dorsaal: **myotomen + dermatomen**
- **Intermediair mesoderm**: tussenin
- **Laterale mesoderm**: buitenkant





9.3. Neurale buis defecten

Vnl. thv neuroporen:

- Craniaal (1/10k):
 - Cranio-rachischisis of anencephalie (hersenen)
 - Inionschisis (nek)
- Caudaal (1/2k): open rugafwijkingen

10. Patroonvorming of 'patterning'

10.1. De morfogenen

Prive-signaaluitwisseling van cel tot cel:

- Secretie naar ECM
- Direct contact
- Gap-junctions

Algemene signalen (**morfogenen** = eiwitten):

- Secretie door én voor grote groepen cellen
- Bouwen gradiënt op
- Vnl. effect in vroege ontwikkeling
- Ook in volwassenen: huid en darmstelsel (= continue vernieuwing)
- Cel kent exacte positie (thv haar referentiepunt (morfogeen uitscheidende cel) en functie (instructie)
- ➔ Binden op receptoren van ontvangende cellen -> respons
- ➔ Veroorzaken proliferatie, differentiatie en apoptose van de cel

"Franse vlagmodel" van Wolpert:

- Elke cel heeft een **identiteit**, bep. door het genoom (ie. arm of vin)
⇒ oiv. **HOX-genen** (bepalen genexpressie)
- Gradiënt tov. Referentiepunt bepaalt de **plaats** in het organisme (ie. arm of been)
⇒ oiv. **Morfogenen**

Morfogenen bepalen dus de genexpressie volgens **lichaamsassen**:

- Xenopus: activine-gradiënt (aangemaakt door vegetale pool en geeft positieprikkels aan animale pool)
- Drosophilla : bicoid- en nanos-gradiënten

⇒ Wisselwerking tussen gradiënt en genexpressie zorgt voor **segmentatie**

Bicoidnanos gradiënt bij drosophilla:

Bicoid vertrekt craniaal

Nanos vertrekt caudaal

⇒ Afh. V. concentratie verhouding, bep. genen act. -> Bepalen de antero-posterieure as

⇒ Genen brengen andere genen tot expressie die nieuwe gradiënt veroorz. En nieuwe genen act. = cascade

10.2. Het reactie-diffusie model van Turing

Twee gradiënten (eg. drosophilla) kunnen onderling interageren (synergistisch en/of antagonistisch) tot zeer complexe patronen

10.3. De organizers (productie morfogenen)

10.5.1. De Spemann organizer

1. Groep cellen die morfogenen (folistatine, nogin en chordin) secreteren:
Xenopus: dorsale lip van de blastopore
2. Grijsz sikkels die de marginale zone vormt (schijding animale en vegetale pool)
3. Belangrijk bij de vroege gastrulatie
4. Secreteert morfogenen; folistatine, nogin en chordin
 - Induceert ectoderm tot ontwikkeling van neurale plaat (en neurulatie)
 - Induceert ventrale mesoderm tot ontw. van laterale mesoderm
5. Nadien worden die cellen notochord en faryngeaal endoderm

10.5.2. Het Nieuwkoop center

1. Bel. bij gastrulatie:
Xenopus: ventrale lip van de blastopore (tegenover entry-point van zaadcel)
 - Induceert dorso-ventrale as
 - Induceert ontw. mesoderm
2. Induceert Spemann-organizer

10.6. HOX-genen

1. Ontwikkeling van elk segment gestuurd door “homeotische genen”
2. Morfogenen (oa. TGF- β 2) activeren homeotische genen (bevatten een homeobox = DNA bindende transcriptie factor)
3. Die coderen voor transcriptiefactoren
4. Die zorgen via genexpressie voor ontw. van segmenten, (elk segment, juiste identiteit) van craniaal naar caudaal
biochemie:
 - a. Homeodomein is een TF-sequentie van 60 AZ'en
 - b. Vouwt op tot drie α -helices
 - c. Berkenning van kleine DNA-sequenties \Rightarrow aan- of uitschakeling van bep. Genen
5. In bep. Volgorde en gedurende bep. Tijdsperiode in expressie

Drosophilla: 8 HOX-genen

- Antennapedia complex
- Bithorax complex

Vertebraten: 39 HOX-genen, in 4 clusters

11. De embryonale periode

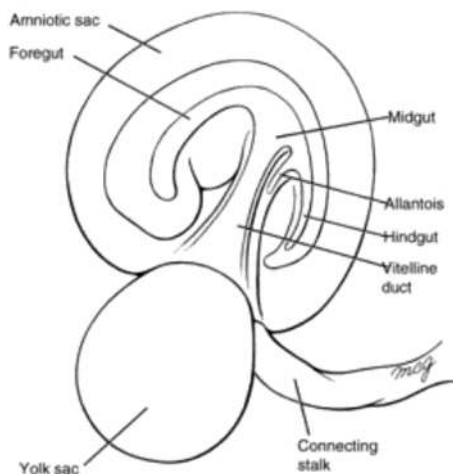
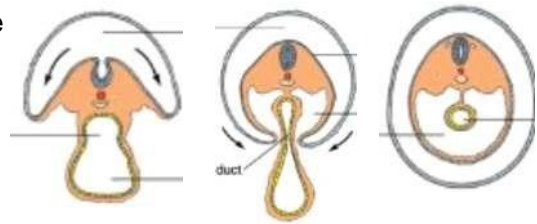
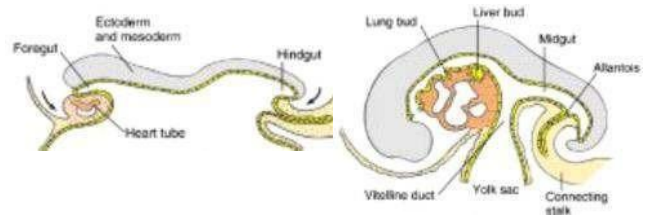
4-8 w.: organogenese (embryonale periode)

- Basis voor alle organen (beperkte functionaliteit behalve cardiovasculair systeem)
- Zeer gevoelig aan teratogenen
- Aannemen menselijke vorm

11.1. De embryonale kromming

= Morphogenese

1. Groei zenuwstelsel ⇒ **craniocaudale kromming**
 - Dooierzak wordt in embryo opgenomen
 - Vorming voor- en einddarm, met ertussen de **middendarm** die verbonden is met de dooierzak dmv. de **ductus vitellinus**
 - **Allantoïs** wordt een uitstulping van de einddarm (later urachus)
 - **Buccopharyngeale membraan** lost op ⇒ verbinding tussen dooierzak en amnionholte
2. Groei somieten ⇒ **laterale (horizontale) kromming**
 - Dooierzak verder afgesnoerd
 - Hechtsteel tussen amnionholte en trofoblast wordt dunner ⇒ umbilicus (= primitieve navelring)



Cilindrischembryo met een dooierzak en een navelstreng, opgehangen in de extraembryonale chorionholte

11.2. De foetale membranen

Va. 4w. begint groeiende **amnionholte** de chorionholte te verdrücken:

- Structuur:
 - Extraembryonair ectoderm
 - Afgelijnd door extraembryonair mesoderm
 - Eerste 20w.: transsudaat van de maternale circulatie en secreties daarna ook foetale urine
- Functie:
 - Absorbeert schokken
 - Beschermt tegen bacteriën
- Grootste volume: 1L (34w.)
- Va. 14w.: vruchtwaterpunctie ⇒ karyotypering van afschilferende huidcellen
Alternatief: chorionvilli biopt (vlokkentest) va. 10w. (-> prenatale diagnose)
- Scheurt bij baarmoedercontracties of door amniotomie

☹️ **Amniotic band syndroom** (1/10k): scheurtjes in amnion ⇒ vorming van strengen, die lichaamsdelen kunnen afsnoeren

Polyhydramnios: meer dan 2L vocht (vaak samen met oes. atresie)

Oligohydramnios: te weinig (vaak door afwezigheid van nieren)

Rhesusimmunisatie (erythroblastosis foetalis): Rh⁺-baby kan bij bloeding AL'en in de moeder induceren ⇒ kunnen bij volgende zwangerschappen foetale RBC's lyseren: opstapeling bilirubine in de hersenen (**kernicterus**)

Tx: Rh⁻ moeders krijgen Rhogam (anti-IgG) om immuunrespons tegen te gaan

NIPT: 'Niet - invasieve prentale test' = bloedafname (DNA foetus in lage # in matернаal bloed) DOWN

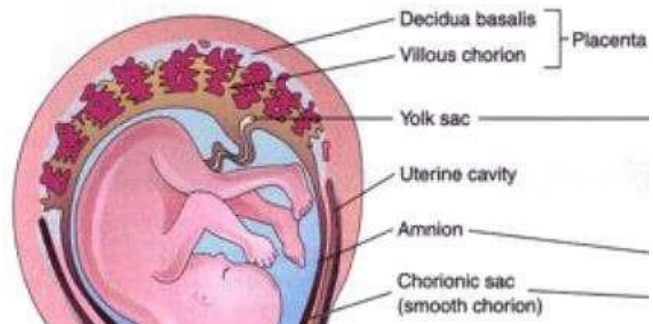
11.3. De foeto-maternele circulatie

5w.: Primitieve navelring met hechtsteel

- Allantoïs
- Bloedvaten (2 aa. en 1 v.)
- Verbinding met dooierzak

⇒ Wordt dunner: primitieve navelstreng

⇒ 12w. (chorion verdrukt): nog enkel bloedvaten met errond gelei van Wharton



☹️ **Omfalocoele:** achterblijven van middendarm-structuren na 10w. (fys. herniatie)

Placenta:

- Foetaal: chorion frondosum, bedekt door chorionplaat
- Materneel: decidua basalis
 - ⇒ Tussenschotten delen placenta op in cotyledonen, met intervillieuze ruimten (14m²!)
- Uitwisseling van nutriënten en Ig's
- Hormoonproductie
 - hCG = humaan choriongonadotrofine door syncytiotrofoblastcellen
Wordt gebruikt voor zwangerschapstest
 - Oestrogenen en progesteron

☹️ **Placenta accreta:** chorionvilli doorheen decidua

Placenta increta: tot in myometrium van de uterus

Placenta percreta: doorheen myometrium

Tx: hysterectomie (verwijderen uterus) om bloeding te voorkomen, want placenta komt niet los

11.4. De uiterlijke vormveranderingen tijdens de embryonale periode

Carnegie stadia: eerste 60d. worden onderverdeeld in 23 stadia

- Week 5 (13-15): Min. 30 somieten, toename hoofdV door ontw CZS en aangezicht, neuropore sluiten, ontst. Extrimitetsknoopen, oog en ooraanleg, cardiale zwelling en faryngale bogen, staart
- Week 6: (15-17): Boven faryngale bogen oorschelpvorming, hersenblaasjes, lever, groei ledematen
- Week 7: (18-20): Interdigitalr uitsparingen geven vinger en teen, verder hartspier, hemaose lever
- Week 8: (21-23): Oprichting hoofd, ontw duidelijk aangezicht, gn staart, organogense voltooid, 3cm

11.5. De sereuze lichaamsholten

3w.: Laterale plaat splitst in

- Pariëtale (somatopleurische) mesoderm
 - ⇒ Gaat over in ectoderm
- Viscerale (splanchnopleurische) mesoderm
 - ⇒ Gaat over in endoderm

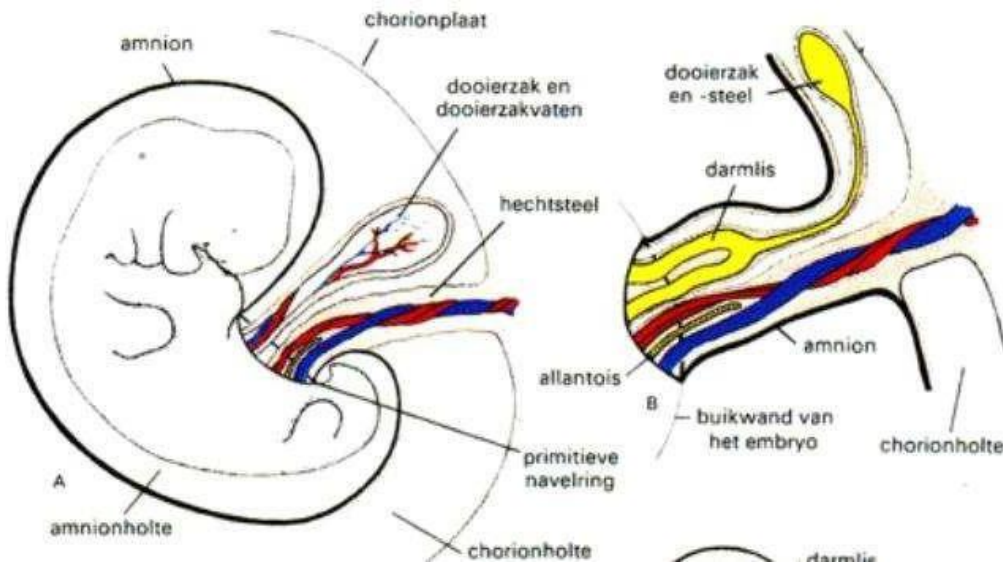
⇒ Intra-embryonale coeloomholte

1. In het begin in verbinding met chorionholte
2. Daarna afgesnoerd

Amnion omringt embryo ⇒ vorming lichaamsholte + ventrale wand

☹️ **Ectopia cordis:** geen fusie van sternum

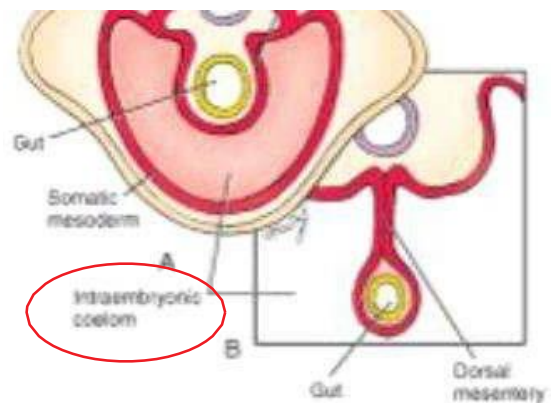
Gastroschisis: wanddefect lateraal van navel (⇒ darmen buiten embryo)



Peritoneale holte:

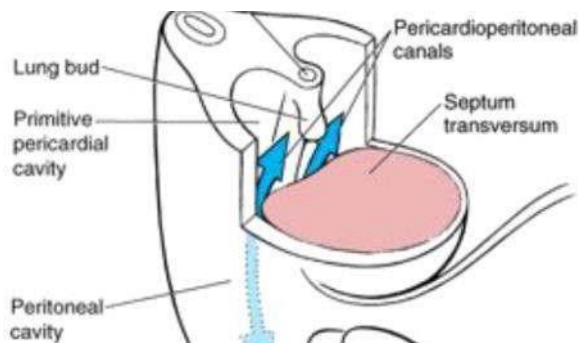
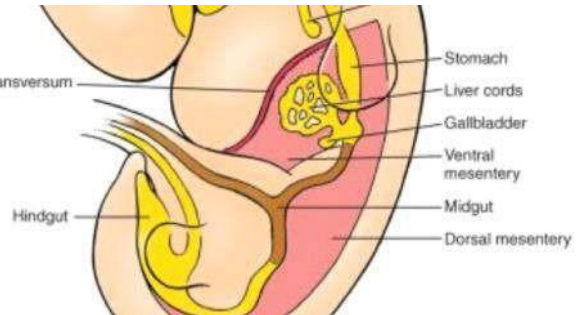
Intra-embryonaal coeloom snoert dooierzak en Mesodermale steel af

- Mesenterium dorsale (versmelting van pariëtale en viscerale mesoderm)
- Mesenterium ventrale (enkel maag en duodenum)



Thoracale holte:

1. Septum transversum tussen pericard en steel van de dooierzak
⇒ Verdeelt coeloom in twee holten, met twee pleurale kanalen (⇒ longknoppen)
2. Va. 5w. pleuropericardiale plooï va. mesoder
⇒ Verdeelt thoraxholte in een pericardiale holte en twee pleuraholtes
3. Onderaan wordt canalis pericardioperitonealis afgesloten door een nieuwe membraan die vergroeit met septumtransversum



diafragma:

- septum transversum
- pleuroperitoneale membraan
- dorsale mesenterium van de oes.
- spierweefsel van delichaamswand

☹️ **hernia diafragmatica:** defect in één van de onderdelen zodat delen van organen verplaatsen (1/2k)
⇒ eg. **hernia parasternalis:** kleine breukzak ventraal

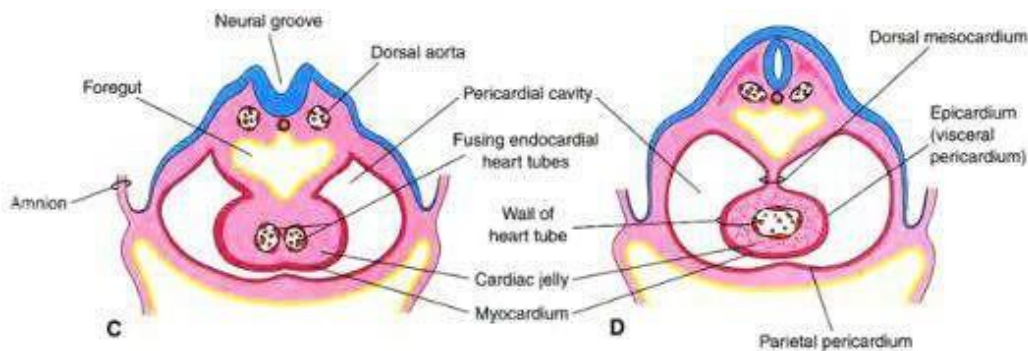
12. De ontwikkeling van het cardiovasculair stelsel

23d.: Contractie

30d.: Peristaltisch pompen

Va. *visceraal mesoderm (ontst uit laterale plaat):*

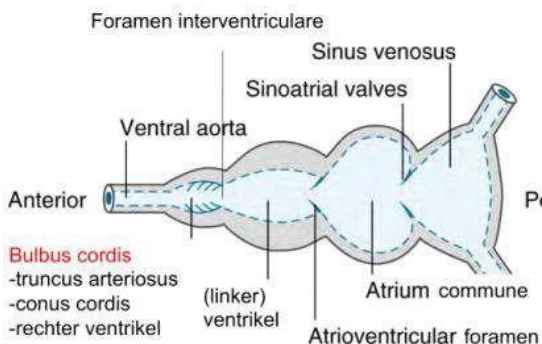
1. Mesenchymcellen worden **angiogenetische cellen**
2. Ventraal: cardiogene plaat (of **hartprimordium**)
 - a. Aggregeren tot strengen
 - b. Consolideren tot buizen
⇒ 2 gepaarde **endocardiale buizen**
(Hart hangt vast met *dorsaal mesenterium*)
 - c. **Craniocaudale kromming** ⇒ komt onder neurale buis
3. Dorsaal: **aortae**
4. **Laterale kromming** ⇒ twee buizensystemen anastomosereren met elkaar
(dorsaal mesenterium verdwijnt)
5. Mesenchymaal mesoderm rond hartbuizenverdicht zich tot een **epimyocardmantel**, die *hartgelei* afscheidt
6. 4-7w.: hartbuis kromt en verlengt ⇒ **hartkamers**



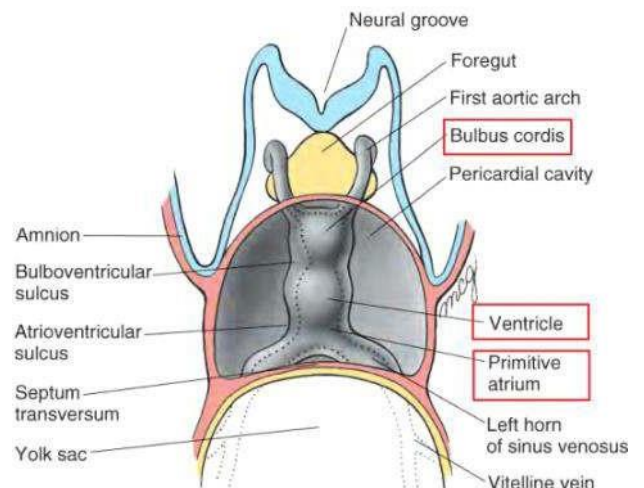
12.1. Ontwikkeling van de primitieve hartbuis

Lokale verwijdingen:

- Bulbus cordis
 - Truncus arteriosus
 - Conus cordis
 - R-ventrikel
- **Foramen interventriculare**
- voorloper L-ventrikel
- **Foramen atrioventriculare**
- Atrium commune
- Voorloper sinus venosus



Bulbus cordis
-truncus arteriosus
-conus cordis
-rechter ventrikel

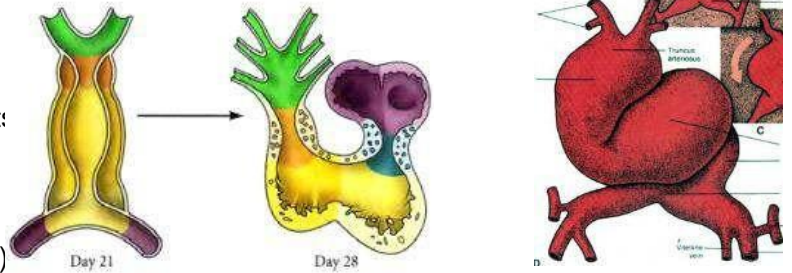


Kromming: oiv. Nodal en Lefty 2

- L- ventrikel naar links
- RV-deel van bulbus cordis naar recht:
- Atria naar achter

Verwijding: oiv. Hand 1 (LV) en 2 (RV)
= Spiertrabekels

Septalisatie: 4 afzonderlijke holtes (4-7w.)

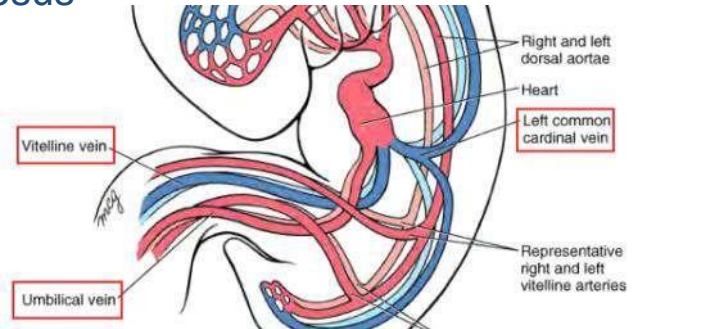


12.2. Ontwikkeling van de sinus venosus

12.2.1. Vorming van de atria

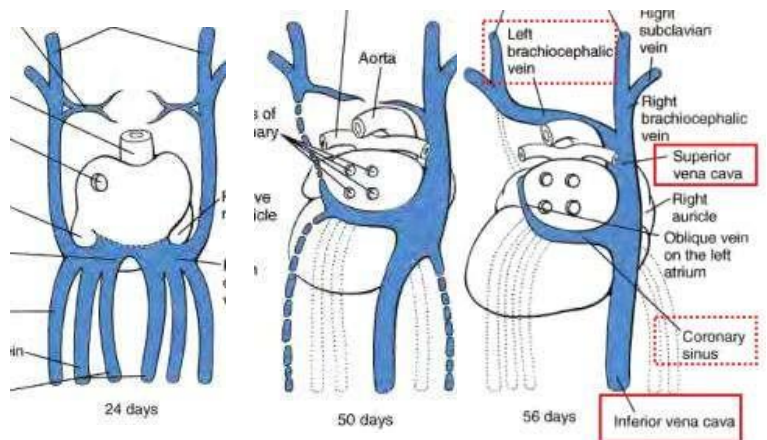
Sinus venosus anastomoseert met veneus systeem:

- Vena vitellina (dooierzak) (= v. porta)
- Vena umbilicalis (navelstreng placenta) (= verdwijnen)
- Vena cardinalis (embryo) (= v. cava)



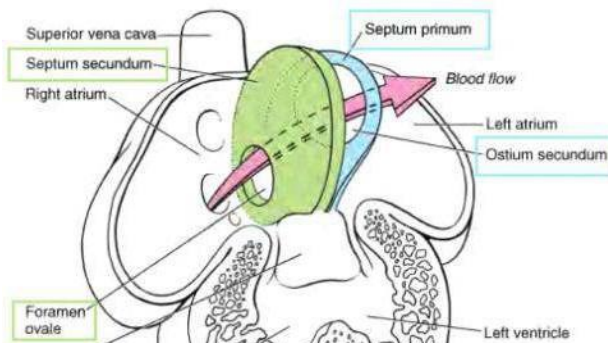
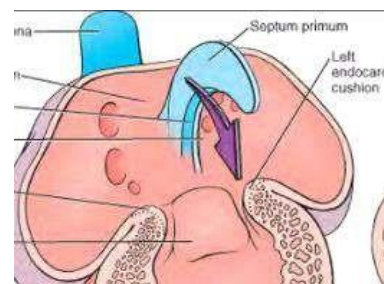
Remoddeling van sinushoorns:

- Linker verkleint:
 - Coronaire sinus (v bloed hart)
 - Anterieure venae cardinales vormen linkse v. brachiocephalica
- Rechts:
 - Posterieure v. cardinalis = VCI
 - Anterieure v. cardinalis = VCS



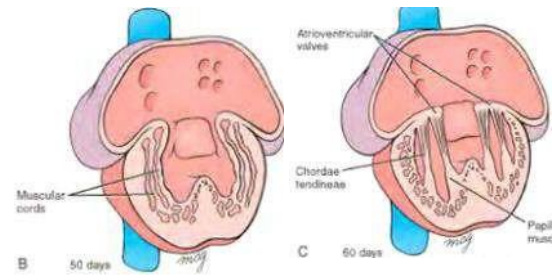
Opdeling van atria:

1. 5w.: **Septum primum** groeit naar endocardkussen
⇒ Er blijft een opening: **ostium primum**
2. 6w.: Rechts groeit **septum secundum**
⇒ Weer opening: **foramen ovale**
3. In septum primum verdwijnt
⇒ Vorming **ostium secundum**



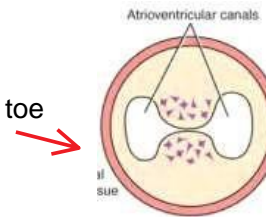
12.2.2. Vorming van het atrioventriculaire septum

1. In de atrioventriculaire kanalen prolifereren mesenchymale cellen tot myocard
2. Vervangen door bindweefsel met endocard: hartkleppen
⇒ verbonden met trabekels dmv. Chordae tendineae



12.2.3. Congenitale afwijkingen van het AV-septum

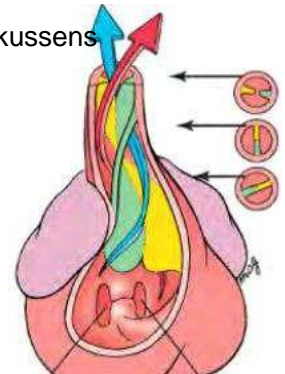
- 6 à 10/10k (heel frequent)
- Vnl. tussen 20 en 50d.
- 20% (!) heeft klein spleetje thv foramen ovale (asymptotisch)
- **Open foramen ovale (ASD = atrium septum defecten):** veel meer bij ♀
 - Excessieve apoptose van septum primum
 - Onderontw. van septum secundum
- **AVD = atrium ventrikel defecten:**
 - Persisterend AV-kanaal: endocard groeit niet naar elkaar toe
 - Tricuspidaalatresie: geen verbinding rechts



12.3. Ontwikkeling van de ventrikels

12.3.1. Vorming van het ventrikelseptum

- Musculair (caudaal): **septum interventriculare** (myocard) groeit naar endocardkussens
 - Membraneus (craniaal):
 - a. Neurale lijstcellen migreren naar bulbus cordis
 - b. Splitsen truncus arteriosus op in twee delen (later aorta en a. pulmonalis)
 - Drie zwellingen per kanaal (de latere semilunaire kleppen)
- ⇒ **Septum aorticopulmonale** (truncus zwellingen)
- Fusie tussen 44 en 49d.
 - Foramen interventriculare: sluit later



12.3.2. Aangeboren afwijkingen thv het ventrikelseptum (VSD)

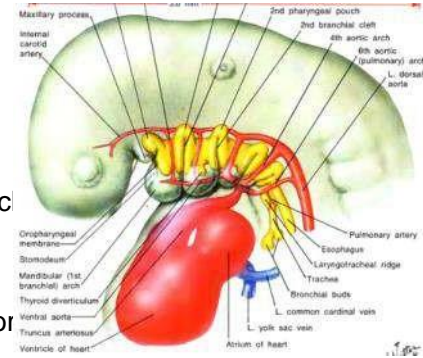
- Veel meer bij ♂
- **Membraneus VSD** (meest frequent) dyspnoe en hartfalen
- **Musculair VSD:**
 - **Cor trilobulare biatriatum:** zowel membraneus als musculair deel afwezig (één ventrikel)
 - **Persisterende truncus arteriosus:** thv septum aorticopulmonale
- **Transpositie van de grote vaten** (meest frequent): septum aorticopulmonale geen spiraalvorming
- **Pulmonalis atresie:** haast alle lumen gaat naar aorta of geen opening bij pulmonales kleppen
- **Aortaklep stenose:** heel kleine opening naar aorta, maar normale diameter
- **Aortaklep atresie:** aorta en LV onderontwikkeld
- **Tetralogie van Fallot:**
 - stenose van a. pulmonalis
 - VSD
 - overrijdende aorta (in beide ventrikels)
 - RV-hypertrofie
- **Ectopia cordis:** onvolledige sluiting buikwand
- **Dextrocardie:** Hart naar rechts gekromd, meestal gepaard met situs inversus

12.5. Het hartgeleidingssysteem

1. Oorspronkelijk: cellen thv primitieve atrium (tijdelijke pacemaker)
2. 5w.: **sinusknoop** ontwikkelt thv rechter sinus venosus
⇒ Opgenomen in RA
3. **Bundel van His** en **AV-knoop**: thv linker sinus venosus
⇒ Caudaal van septum atriorum
Opgebouwd uit cellen v. linker sinus venosum en canalis atrioventrikularis

12.6. Ontwikkeling van het vaatstelsel

- 5 kieuwbogen lateraal van de voordarm (**mesoderm én neurale lijst**)
Kieuwbogen worden kaken en gedeelte gezicht (wangen en hals)
Bestaan uit: KrbE-skelet, Kboogzenuw, Kbo spiercomponent en Kbo arterie
- Gescheiden door kieuwspleten (ectoderm) en kieuwzakken (endoderm)
⇒ Degenereren (enkel resp. uitwendige gehoorgang en buis van Eustac)



12.6.1. Degeneratie en transformatie van kieuwboogarteries

1,2: Verdwijnen

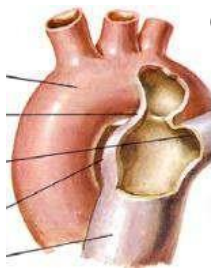
3: aa. carotis communis, externa en deel interna (rest craniaal deel dorsale aor)

4: arcus aorta (L) en a. subclavia (R)

6: a. pulmonalis (verbonden met aorta door ductus van Botalli)

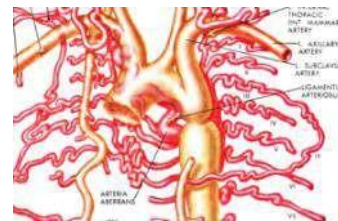
Nota: aa. coronariae komen van endotheel van endocard, mesoderamel cellen (enkel **mesoderm**)

12.6.2. Aangeboren afwijkingen van de grote vaten

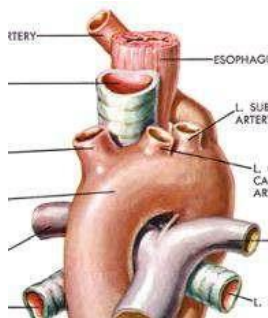


Open ductus arteriosus van Botalli:

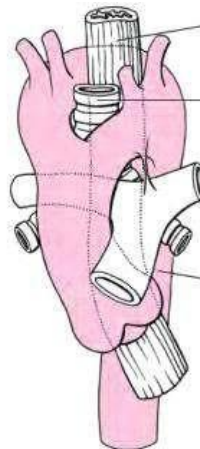
- Systolisch geruis
- Pulmonale hypertensie
- RV-hypertrofie



Coarctatie van de aorta: vernauwing



Dysphagia lusoria: oes. platgedrukt door rechter a. subclavia



Dubbele aorta

12.6.3. Perifere arteriële stelsel

Dorsale aortae zijn gepaard en ontwikkelen 3 groepen arteriële aftakkingen:

- **Dorsale groep:**
a. subclavia, aa. intercostales, aa. vertebrales en aa. iliacae
- **Laterale groep:**
Voorziening urogenitale stelsel en bijniere
- **Ventrale groep:**
aa. mesentericae

⇒ Anastomosereren met aa. in extremitetsknoppen

12.7. Het veneuze stelsel

- 4w.: vv. vitellinae (dooierzak) en vv. umbilicales (chorion) brengen O₂-rijk bloed naar sinus venosus
- 5w.: ontw. van de lever thv septum transversum
⇒ vv. vitellinae vormen leversinusoiden + capilair netwerk rond duodenum
- 8-12w.: deel van rechter v. vitellina ontwikkelt vCava I en vMesentrica S (verbindt met Venaporta)
(Distale deel vd linker vena vitellina ontw helemaal niet)
- Levertvaten anastomose met linker v. umbilicalis (**ductus venosus**) ⇒ direct van placenta in VCI
(omzeiling van de lever)

Nota: na de geboorte wordt dit lig. Venosum

Rechter v. umbilicalis verdwijnt

- De rest van de vv. vitellinae smelt samen tot v. porta
⇒ anastomose met VMS

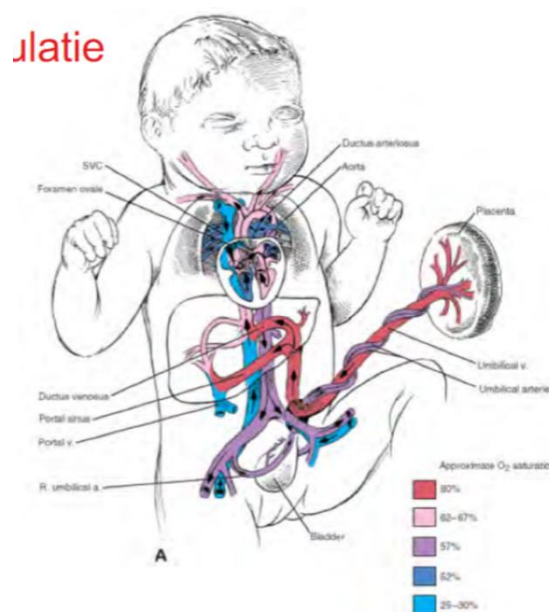
v. cardinales: (bloed embryo zelf naar hart) 5-7W:

- 2 anterieure anastomosereren tot vv. brachiocephalicae (hoofd en armen) L en R
- 2 posterieure vormen sub- en supracardinaal systeem (drainage romp en benen)
⇒ Ontst: v. Cava I, renale venen, venen vd gonaden en illiacale en sacrale v

12.8. De foetale circulatie

Thv **VCI** wordt O₂-rijk bloed via ductus venosus(van de **placenta umbilicalis**) vermengd met O₂-arm (drainage **romp en benen**)

- Van **RA** direct naar **LA**, waar het vermengd wordt met O₂-arm bloed van de **longen**
- Via **LV** naar de rest van het lichaam gepompt
- O₂-arm bloed van **hoofd en armen** komt via **RV** in **a. pulmonalis** en via **ductus van Botalli** rechtstreeks in de **aorta**
- aa. umbilicales** voeren bloed terug naar placenta
- 1^e Aftakkingen aortaboog, coronairen en de carotiden => voorzien hartspier en hersenen van zuurstofrijk bloed



12.9. Neonatale circulatie

- Spiercontractie in de wand van de ductus arteriosus
 - Bloed van RV wordt naar longen gepompt
 - Van longen naar LA ⇒ verhoging druk
 - Druk zorgt voor sluiting van foramen ovale
- Spiercontractie rond aa. umbilicales ⇒ mediale umbilicale ligamenten
spiercontractie rond vv. umbilicales ⇒ lig. teres hepatis

12.10. Het lymfevatenstelsel

5w.: Jugulaire lymfezakken (bovenste lichaamshelft)

6w.: 4 extra lymfezakken (onderste lichaamshelft)

⇒ Verbonden dmv. thoracaal lymfatisch gangensysteem (latere ductus)

13. De ontwikkeling van het gastrointestinaal stelsel

Embryonale kromming => primitieve dooierzak (exocoeloom) wordt afgesnoerd

Endoderm

- Oerdarm, verbonden met dooierzak via ductus vitellinus => Epitheel, lever en pancreas

Visceraal mesoderm

- Gladde spieren errond
- Bindweefsel en peritoneum

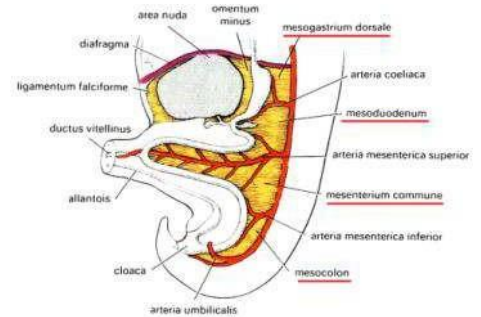
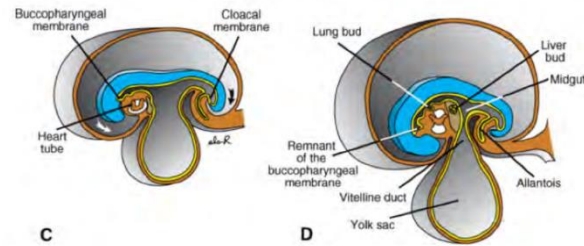
Ontw. in vier delen:

- Craniale voordarm (kieuwdarm):** van buccopharyngeale membraan tot tracheaknop => Pharynx
- Caudale voordarm:** tracheaknop tot lever thv septum transversum
- Middendarm:** leveraanlag tot porta intestinalis posterior
- Einddarm:** porta intestinalis posterior tot cloacale membraan

=> Regionalisatie dmv HOX-genen

Opgehangen aan dorsale mesenterium (=2 klevende bladen) (met bloedvaten):

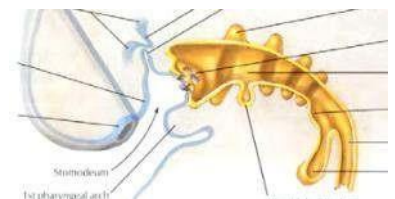
- Mesogastrium
- Mesoduodenum
- Mesenterium commune (ileum)
- Mesocolon



13.1. De ontwikkeling van de craniale voordarm

Bevat kieuwzakjes:

- 1: Binnen- en middenoor
- 2: Fossa supra tonsillaris
- 3: Stromale deel van thymus en ventrale deel parathyroid
 - o Thymus mesenchymkapsel door neurale lijstcellen en lymfo's
- 4: Corpus ultimobranchiale => thyroid (functioneel vanaf 11w)



13.2. De ontwikkeling van de caudale voordarm

4w.: Vorming oesofagotracheale septum => boven dwars SW met n. vagus, onder glad n. splanchnicus

🤢 Oesofagusatresie (1/4k)

=> Vroeg herkenbaar aan polyhydramnion
Foutieve afsplitsing proximale deel
Reflux in trachea (neutonaal) -> operatie

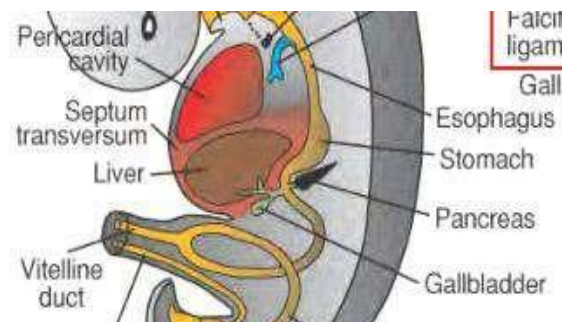


13.3. De ontwikkeling van de maag

Ook vanaf **caudale voordarm**:

- Verwijding, opgehangen aan **mesogastrium**
- Ventrale:** verbonden met septum transversum, waarin leverdivertikel vormt => Lig. hepatogastricum (omentum minus) lever-maag + lig. falciforme lever-buikwand
dorsale: lig. gastrolienale en lienorenale + omentum majus
- 6w.: groter + rotatie naar rechts 90°
- Asymmetrische ontwikkeling

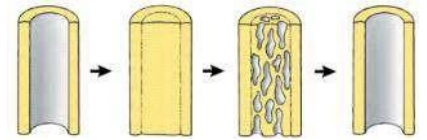
Milt: mesodermale proliferatie tussen mesogastria; lig. gastrolienale maag-milt, lig. Lienorenale milt-buik



13.4. De ontwikkeling van het duodenum

Vanaf **caudale voordarm** en craniale **middendarm**:

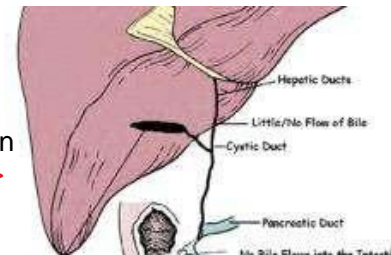
- thv overgang uitstulpingen:
 - Ventraal: lever, galwegen
 - Dorsaal: dorsale pancreas
- Proliferatie endoderm ⇒ nadien apoptose voor vorming van lumen (**rekanalisatie**)
- Ondergaat rotatie naar rechts:
 - Duodenum en pancreas retroperitoneaal gedrukt
 - Delen van de pancreas versmelten



- ☹️ **Congenitale hypertrofische pylorusstenose** (1/150 ♂) ⇒ projectielbraken, ondervoeding
- ☹️ **Duodenale atresie** (1/5k): te weinig apoptose thv duodenum (⇒ geeft oa pylorusstenose)

13.5. De ontwikkeling van de lever

- 4w.: **leverknop** (⇒ hepatocyten) in septum transversum, verbonden met duodenum = ductus choledocus
Ductus choledocus versmalt en krijgt uitstulping => galblaas en ductus cysticus
- Samen met pancreas gecontroleerd door **BMP** (bone morphogenetic protein) geprod door septum trans
Lever ook gecontroleerd door **FGF** van cardiogeen blastem (pancreas niet, want dorsaal)
- **reciproke inductie** met mesodermale cellen van septum transversum, interactie
- Vasculaire netwerk van de vv. vitellinae vormt **sinusoiden**
⇒ Samen met hepatocyten ea. cellen leverparenchym
L umbilicale vene door ductus venosis naar VCI, nt door leversinus
Bij geboorte: ductus venosis sluiten door SW en ligament vormen
- Vorming **intra-hepatische galwegen** door kanalisatie van epitheelcellen



- ☹️ **Extra-hepatische galwegenatresie** (1/10k)

Functies:

- Hematopoëse
- Bloedbuffer
- Productie AFP (α-foeto proteïne)
 - 😊 **Triple test**: screeningstest naar hoeveelheid AFP, hCG en oestriol in vruchtwater
Hoge AFP, neurale buis defect. Overmaat. Lage AFP, Trisomie 21

Galblaas:

- Op ductus choledocus, 2^e uitstulping, galwegknop => galblaas en ductus cysticus
Vorming lumen zorgen ontst intre-hepatische galwegen

13.6. De ontwikkeling van de pancreas

4w.: Dorsale uitstulping van duodenum + ventrale uitstulping van ductus choledocus

5-8w.: Rotatie duodenum brengt delen bij elkaar

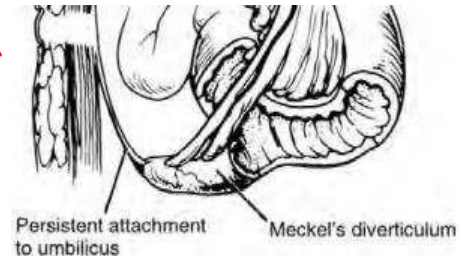
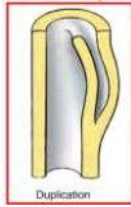
- ☹️ **Pancreas annulare**: slechte rotatie ⇒ pancreas snoert duodenum af

13.7. De ontwikkeling van de middendarm

- ⇒ Rest duodenum t.e.m proximale 2/3 van colon transversum
- Gans bevoeid door **a. mesenterica superior**
- Enorme lengtegroei ⇒ **fysiologische navelstrengbreuk** (6w.) met retractie in 11w.
 - ☹️ **Omfalocoele**: geen retractie ⇒ postnatale navelbreuk
 - Congenitale navelbreuk**: geen sluiting van buikwand
- **Rotatie** tussen 50 (90°) en 70d. (180°) van 270°, darmlessen geordend dmv mesenteria (dubbellagige mesodermale bladen die buikwand met darm verbinden). Tussen maag en milt = omentum maius
 - ☹️ **Left-sided colon**: slechte rotatie

13.8. Aangeboren afwijkingen van de middendarm

- **Congenitale volvulus:** slechte mesenteriale peritonealisatie van colon ascendens en descendens
⇒ Wanorde en afsnoering
- **Divertikel van Merckel (of patente omfalomesenterische ductus):** ductus vitellinus niet volledig geoblitereerd ⇒ ileum blijft verbonden met umbilicus (2-4%)
- **Umbilico intestinale fistel** (erger): stoelgangverlies langs navel
- **Darmduplicatuur of congenitale divertikels:** rekanalisatiefouten



13.9. Het mechanisme achter de rotatie van de darm

Primitiefknoop bepaalt ontw. Mesoderm (BEL: T-gen en nodal):

- Links-rechts as bepaald door **IV-gen (=inversus viscerum)**:
 - a. Stimuleert **LRD-gen** (left-right-dyneine)
 - b. Ontstaan van **cilia** thymprimitiefknoop
 - c. Cilia zorgen voor **vloeistofflow** van rechts naar links
 - d. Morfogen-gradiënt van o.m. **FGF-8 (=Fibroblast grow factor)**
 - e. Daardoor worden **nodal** en **lefty-1** enkel links uitgedrukt
 - f. Die stimuleren het HOX-gen **PIT-2**, dat voor rotatie zorgt

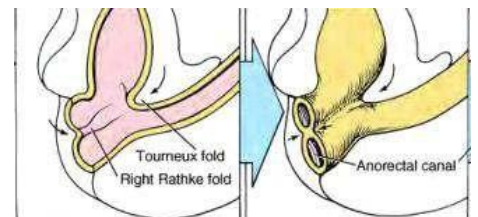
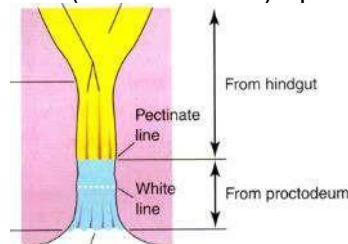
☹ **Situs inversus viscerum totalis:** spiegelbeeld (soms bij dicefaal samengegroeide tweelingen)

Dextrocardie

Kartagener: defect in dyneïne

13.10. De ontwikkeling van de einddarm

- Rest colon transversum tem craniale canalis analis
- Vascularisatie door **a. mesenterica inferior**
- 4-6w.: Urorectale septum tussen allantoïs en einddarm (dmv plooiën van Tourneux en van Rathke)
 - Urogenitale sinus
 - Anorectale kanaal
- Anale membraan wordt omgeven door **proctodeum** (mesenchym), dat zelf overdekt is door **ectoderm**
 - 8-9w.: Membraan verdwijnt en vormt **linea pectinea**
 - Proctodeum vormt onderste deel (**a. iliaca interna**) Speenvorming



☹ **Ziekte van Hirschsprung of congenitaal aganglionair megacolon** (1/5k): fout in myenterische ganglia van neurale lijstcellen ⇒ geen peristaltiek

Persisterende cloaca: blijvende verbinding tussen canalis analis en urogenitale sinus (fistels)

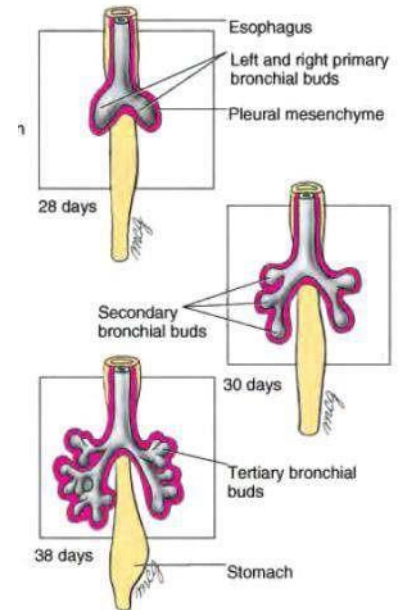
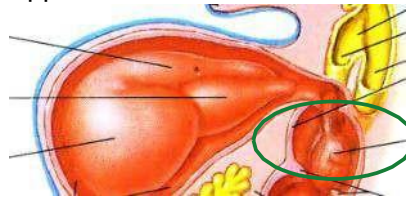
Anale stenose: slechte ontw. van proctodeum

Anus imperforatus: geen apoptose in proctodeum

14. De ontwikkeling van het respiratoire stelsel

14.1. Ontwikkeling van het conductiesysteem

- **oorsprong:**
 - **Endoderm:** binnenbekleding
 - **Mesoderm:** kraakbeen en musculi
- 1. 4w.: Ventrale uitstulping van de **voordarm** (trachea + twee **longknoppen**), afgesnoerd door oesophagotracheale septum
⇒ Enkel bovenaan verbinding: **aditus laryngis**
- 2. 5w.: Opsplitsing in secundaire longknoppen (= **hoofdbronchi**)
- 3. Tertiaire bronchiale knoppen
- 4. Longknoppen groeien in de **pericardiopleurale kanalen**
⇒ **Pleuraholte** tussen parietaal mesoderm van de wand en visceraal mesoderm van de longknoppen



- 5. 6-16w.: **Pseudoglandulaire ontwikkeling** (⇒ terminale bronchioli)
- 6. 16-28w.: **Canaliculaire ontwikkeling** (⇒ respiratoire bronchioli)
 - Kubisch epitheel

14.2. Moleculaire basis van de morfogenese van het conductiesysteem

1. FGF-10 (=Fibroblast growth factor) (van mesenchym) induceert ontwikkelingsknoppen (=cruciaal)
Induceert proliferatie en chemotaxis v epithiale cellen induceren
Induceert de knopcellen tot produceren BMP-4 (= Bone morphogenetic protein) (inhibitie van celproliferatie)
en Shh (= Sonic hedgehog) (inhibitie van FGF-10)

🤔 14.3. Aangeboren afwijkingen van het conductiesysteem

Tracheo-oesophagale fistel: slechte opsplitsing ⇒ voedsel naar longen

14.4. Ontwikkeling van het gas-uitwisselingsysteem

24-36 w.: **Saculaire ontwikkeling** (⇒ primitieve alveoli)

- Plaveiselepitheel: pneumocyten of type I alveolaire cellen
- Kubisch: secretoire of type II alveolaire cellen ⇒ surfactant van fosfolipien (vnl. tijdens de laatste weken!) reductie opp.spanning
 - 🤔 **Hyaline membranenziekte of RDS (2%):** premature baby's hebben te weinig surfactant (⇒ alveoli gecollabeerd)
 - Beademing (hoge druk)
 - Bij verhoogd risico krijgt moeder glucocorticoïden (stimuleert surfactant-productie)

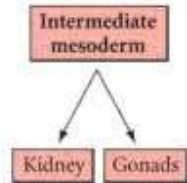
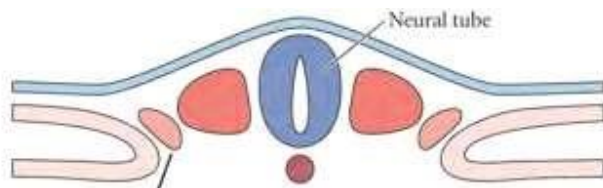
36w.-8j. (!): **Alveolaire periode** (⇒ meer en groter)

- bBj geboorte slechts 1/6aanwezig
- Septa ertussen worden dunner ⇒ gasuitwisseling

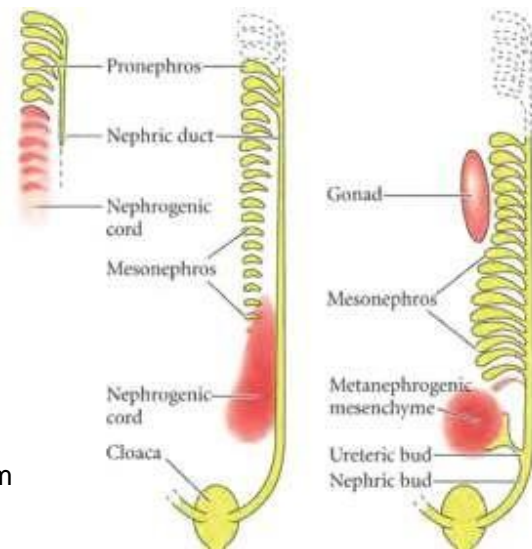
Tijdens foetale ontw. stijgt AH-frequentie: stimuleert ontw. van de longen en de AH-spiers.

Grootste deel amnionvocht wordt bij geboorte opgenomen via capillairen en lymfevaten in de alveoli.

15. De ontwikkeling van het urinaire stelsel



- 4w.: Va. nefrogene regio in intermediair mesoderm, cervicaal
- Iets voorop opgenitaal stelsel
- Oiv. signalen van para-axiaal mesoderm
- Nefrotomen:
 - Craniaal: aparte ontw.
 - Caudaal: versmelting tot nefroblasteem



15.1. De ontwikkeling van de pronefros

Voornier of pronefros in cervicaal gebied: 7 à 10 aparte celgroepen
 ⇒ Zeer snel regressie (bij zoogdieren) en nooit functioneel

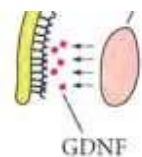
15.2. De ontwikkeling van de mesonefros

- Géén verbinding met coeloom
- Rond elke glomerulus vormt zich een kapsel van Bowman
 ⇒ Afvoer via ductus mesonephricus, verbonden met de cloaca
- Segmenten smelten samen tot mesonefros
- Mediaan ontwikkelt zich de gonade
- 5w.: Mesonefros verdwijnt
 - ♂: ductus gerecycleerd als zaadleider

15.3. De ontwikkeling van de metanefros

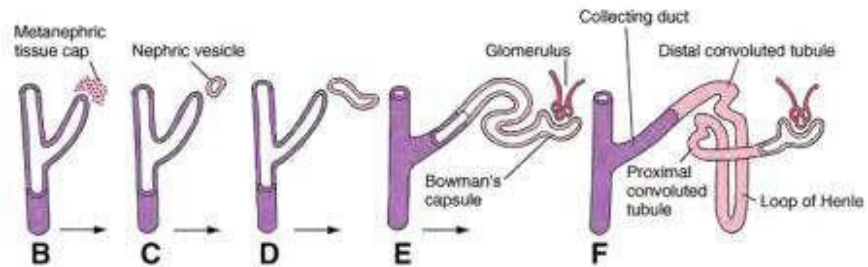
va. 5w.:

1. Uitstulping ureterknop caudaal in ductus (thv latere blaas)
2. Ontw. metanefrogene regio (**blasteem**) in mesenchym errond dmv reciproke inductie:
 - a. Mesenchymaal blasteem secreteert GDNF (=glial cell derived neurotrophic factor (oiv. WT1))
 - b. Bindt op c-RET (=reargenged during transfection) receptoren op ductus
 - c. Ureterknop groeit in mesenchym (+ vertakking)
 - d. Ureterknop secreteert FGF (fibroblast growth factor) en Wnt11
 - e. Die induceren epitheeltransformatie in mesenchym
 - f. Wnt4 (wingless integratd) van mesenchym zorgt autocrien voor vorming nefron



Nieragenesie: fout in moleculaire stappen

3. Rond vertakkingen van de ureterknop vormen zich kapjes van metanefrogeen weefsel (**vesicula renalis**)
4. Die verbinden met het lumen van de opvangbuisjes. Verbinding door bundel van Lis
5. Distaal vormt het **kapsel van Bowman** errond, met erin de **glomerulus**
6. Ureterknop vormt proximaal het **nierbekken** en **vertakt** almaar meer naar distaal
 ⇒ Typische pyramide-vorm (en aanvankelijk lobulair)



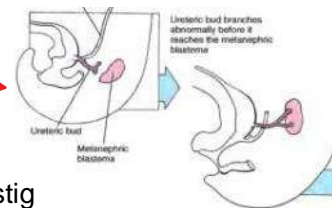
Localisering:

- Caudale embryo-ontw. zorgt voor **ascensus** tot tegen de bijnieren
- Mediale rotatie van 90°
- Retroperitoneal
- Telkens nieuwe bebloeding met nieuwe aftakking van de aorta

15.4. Congenitale nierafwijkingen

Samen met ureter 3-4%!

- **Unilaterale renale agenesie** (1/1k): vnl. ♂ links. Vaak ongemerkt
- **Bilaterale renale agenesie**: geeft oligohydramnion ⇒ embryo samengeperst (Potter's syndroom) Afwijkingen in het gezicht.
- **Surnumeraire nier**: extra nierknopje op de ductus
- **Ontdubbelde ureter**: vertakking vóór ingroeiing
- **Ectopische nier**: verstoorde ascensus ⇒ Vaak gepaard met fusie (**pancake of hoefijzernier**, 1/500)
- **Polycystische nier**: urine-ophoping in tubuli (transplantatie)
- **Multicystische dysplastische nier**: analoog, maar minder ernstig



15.5. Ontwikkeling van de blaas en de urethra

4w.: Urorectale septum ⇒ sinus urogenitalis (**endoderm**):

- Craniaal: blaas (allantoïs groeit dicht tot urachus)
 - a. Opname van caudale ducti mesonefrici (**mesoderm**)
 - b. Ureters splitsen af van de ducti (dus 4 uitmondingen in de blaas)
 - c. Ducti mesonefrici migreren naar caudaal (⇒ zaadleiters, versmelten met urethra) ⇒ Trigonum vesicae (mesoderm)
 - Caudaal: pars prostatica en pars membranacea
 - Prostaat/para-urethrale klieren
 - Bulbo-urethrale klier
- Vesiculae seminales: van ductus (dus mesoderm)

15.6. Aangeboren misvormingen van de blaas en urethers

Urachusfistel: verbinding tussen blaas en navel blijft open

Urachusinus: enkel deel aan de navel open

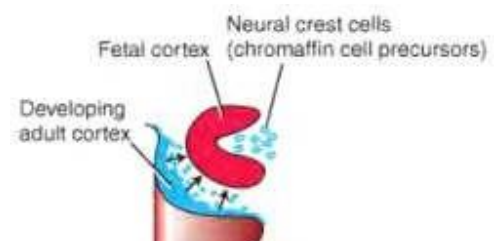
Urachusyste: stukje in de urachus blijft open

Blaasectopie of **cloaca-ectopie** (< 1/10k): te weinig mesenchym tussen ectoderm (epidermis) en cloaca

15.7. Ontwikkeling van de bijnier

5-6 w.: Va. neurale lijstcellen en mesoderm

1. Aggregatie van mesenchym (⇒ **primitieve cortex**)
2. Hierin migreren chromafiene neurale lijstcellen (⇒ **medulla**)
3. **Definitieve cortex** va. coelomepitheel:
 - a. Zona glomerulosa
 - b. Zona fasciculata
 - c. Zona reticularis



Congenitale adrenale hyperplasie:

1. Geen cortisol-secretie
2. Stijging ACTH (geen feedback aan hypofyse)
3. Verhoogde productie androgenen in de bijnier
4. Masculinisatie

16. De ontwikkeling van het beenderig stelsel

Va. mesenchym:

- Ventromediale mesoderm = gesegmenteerde axiale skelet
 - Wervelkolom
 - Ribben
 - Sternum
 - Kleindeel van de schedel
- Laterale plaat = appendiculair skelet:
 - Ledematen

Va. neurale lijst (ecto-mesenchym) = grootste deel van de schedel

16.1. De ossificatie

Enchondrale ossificatie

- Mesenchym = hyalien kraakbeen = bot

Desmale ossificatie

- Mesenchym = bot

1. **Migratie** van mesenchymcellen
 - Notochord en neurale buis
2. **Aggregatie**
 - CAMs (N-cadherine en N-CAM)
3. **Differentiatie**
 - BMPs (Bone morphogenetic proteins)
4. **Segmentatie**
 - HOX

16.2. De ontwikkeling van de schedel

Schedeldak:

- Neurale lijst = membraneuze neurocranium = desmale ossificatie


Schedelbasis:

- Neurale lijst + sclerotoom = kraakbenig neurocranium = enchondrale ossificatie

Aangezichtsbeenderen:

- 1^e en 2^e kieuwboog = enchondrale ossificatie

Membraneus neurocranium omringt hersenen

- Vergroting door appositie aan de buitenkant en resorptie aan de binnenkant
- Pas volgroeid rond 5-7j.
- Gescheiden door
 - **Suturae** (bindweefsel, ook van de neurale lijst)
⇒ Verbenen na puberteit
 -  **Craniosynostose**: vroegtijdig sluiten
 - **Fontanellen**
⇒ Kleine sluit na 6m., grote na 2j.



Microcephalie: onderontwikkeling van de schedel

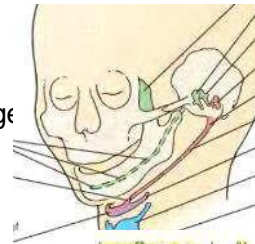
Exencephalie: onderontwikkeling van het schedeldak

Kraakbenig neurocranium (chondrocranium) ontstaat door versmelting van een aantal kernen:

- Prechordale (neurale lijst)
- Chordale (para-axiaal mesoderm)

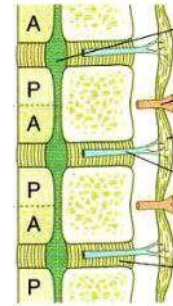
Viscerocranium ontstaat door enchondrale ossificatie van kieuwbogen

- **Cartilago van Meckel** (ook middenoorbeentjes)
- **Cartilago van Reichert** (ook proc. styloideus en hyoid)

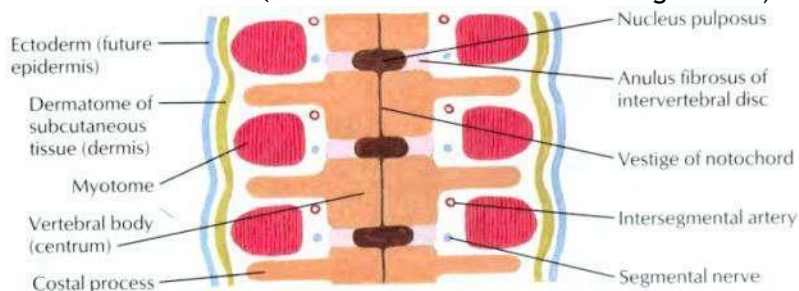


16.3. De ontwikkeling van het axiaal skelet

1. 4w.: **Mesenchym** van sclerotomen omringt notochord en neurale buis
⇒ Ertussenin vormen zich **intersegmentale arteriën**
2. **Vergroeiing** tussen caudaal en craniaal deel
⇒ Intersegmentaal weefsel wordt opgenomen
⇒ **Chorda dorsalis** regresseert (hier)
3. Celmassa tussen wervels ontwikkelt tot **tussenwervelschijven**
⇒ **Chorda dorsalis** vormt hier nucleus pulposus



- 29 wervels (afwijking bij 3% een 1-2 wervels meer, 2-3% 1 wervel minder)
- Sternum: fusie mesenchym in ventrolaterale wand
- Processus costalis = rib (wordt later costo-vertebraal gewricht)



16.4. Afwijkingen thv het axialeskelet

Klippel-Feil syndroom (cervicale somietdysplasie): te weinig cervicale wervels

Hemivertebra: ergens één ossificatiepool die niet ontwikkelt (⇒ geeft vaak **scoliose**)

Spinabifida occulta (23%!): ergens klein stukje van de neurale buis dat niet goed sluit

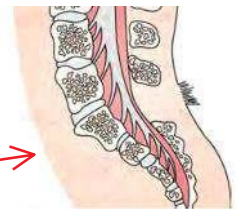
Occulta spinale dysraphisme (1/20k): fout in afsplitsing neurale buis en ectoderm

Pectus excavatum: overgroeiing ribben ⇒ duwen sternum naar binnen

Sternum Foramen: Opening in sternum

Sleutelbeen (appendiculair skelet) Eerste bot in lich geossificeerd 8w

Cleidocraniale dysplasie: onderontw. van sleutelbeen



16.5. De ontwikkeling van het appendiculaire skelet

1. 4-5w.: Ontw. van limb buds door deling van mesenchym en mesoderm
2. Ontw. van apicaal ectodermaal randje (AER)
⇒ **Proximodistale as**
3. FGF-10/FGF-8 loop: auto-differentiatie door interactie tussen
 - Intermediair mesoderm (**FGF-8**) = fibroblast growth factor
 - Laterale plaat mesoderm (FGF-10)
 - Ectoderm (FGF-8)
4. ZPA (posterieure zone) secreteert **Shh**
⇒ **Anteroposterieure (mediolaterale) as**
5. AER secreteert FGF's
⇒ **Proximodistale as**
6. Dorsale ectoderm secreteert **Wnt-7a**
⇒ **Dorsoventrale as**
7. Oiv gradiënten bepalen **HOX-genen** verder
 - Stylopod: proximaal deel (HOX D9 en D10) -> humerus
 - Zeugopod: tussenin -> fibula en tibia
 - Autopod: distaal deel (HOX A13) -> phalanges

8. **TBX** bepaalt onderste (TBX 4) of bovenste (TBX 5) lidmaat

⇒ Retioninezuur gradiënt en gekoppelde expressie van HOX genen

16.6. Afwijkingen thv het appendiculaire skelet

Amelie of ectromelie: één of meerdere ledematen afwezig

Focomelie of meromelie: stukje ontbreekt (cf. Softenon)

16.7. De morfologische ontwikkeling van de ledematen

5w.: Afplating extremitetsknooppunten (⇒ hand- en voetplaten) onderste ledematen later

6w.: Apoptose thv AER oiv BMP (bone morphogenetic pr.) = segmentatie (laterale interdigitale ruimte)

- Thv phalanges: Noggin inhibeert BMP (⇒ geen apoptose)
Apoptose zorgt voor interdigitale ruimtes (anti-zwemvlies)

 **Verstoring gradiënt:**

Polydactylie: te veel vingers of tenen

Syndactylie: vergroeiing

 **Foutieve HOX-expressie** (veel erger):

synpolydactylie: te veel handbeentjes

ectrodactlie: klauwhand

7w.: Mesenchym condenseert tot hyalien kraakbeen

- Ertussen zones met apoptose = gewrichten

12w.: Ossificatiecentra = verbening

- thv epifyse pas postnataal!
- Behoud kraakbenige groeischijf tussen epifyse en diafyse (tot na puberteit) = longitudinale groei lange pijpbeenderen

 **Achondroplasie of dwerggroei:** verstoring van ossificatie

17. De ontwikkeling van het musculair skelet

Para-axiaal mesoderm (myotoom):

- Gestreepte spieren

Visceraal mesoderm (thv cardiogene plaat):

- Gladde spieren
- Hartspieren

Ectoderm:

- Iris

17.1. De myogenese

Alg. regulatie door **MRF-genen** (op chr. 11) ⇒ inductie van genexpressie

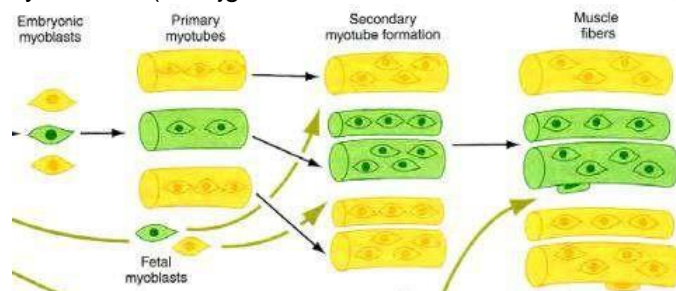
1. Toename van **myoblasten** oiv. FGF's (=myogenic regulatory factor genes) door activatie van spierspecifieke genen: myoglobine determinatie genen zoals Myf 5 en MyoD en myogene diff genen: MRF 4 myogenine
2. Myoblasten versmelten tot syncytium (**myotubules**) oiv. CAM's en myogenine
3. Vorming **myofibrillen** (gestreept)
4. Myofibrillen bouwen **sarcomeren** oiv. Regulatie MRF-4

17.2. Het gestreeptespierweefsel

- Craniaal: va. somitomeren
- Thoracocaudaal: va. somieten
 - a. Differentiatie tot derma-myotoom en sclerotoom oiv.
 - Wnt1 (neurale buis) ⇒ Myf5
 - Wnt7a (ectoderm) ⇒ MyoD
 - PAX (notochord)
 - b. Differentiatie van mesenchym in myotoom tot myoblast precursoren

17.2.1. Myogenese van het gestreepte spierweefsel

1. **mitotise** van myoblasten
 2. **versmelting** tot myotubes
 3. **Omvorming** tot myofibrillen (dmv productie actine en myosine) liggen onder sarcolemma
 4. **Striatie(=streping)**: filamenten komen op één lijn te liggen door platdrukking van myofibrillen
- Mens: postnataal geen hyperplasie (toename myoblasten, spiervezels en groepering), enkel hypertrofie (aantal spiervezels bij de mens is vanaf geboorte bepaald, wel toename spiervezels) (oiv. functie)
 - Postnataal: functionele eisen aan spier, gecorroleerd met been waar aan vast hangt, later onafh. v. been, maar afh. Genotype en voeding
 - Rund: "double muscling" (mutatie ⇒ minder **myostatine**, dat hypertrofie inhibeert) belgian blue
 - **IGF-1 (insuline groeifactor)**, **wegnemen myostatine-gen**: Groei spieren. **VEGF** BV vorming
 - **Testosteron**: induceert hypertrofie door toename van myofibrillen
 - Zowel **snelle** als **trage** myoblasten (⇒ krijgen later ook andere motorneuronen, snelheid afh. v. welk type)



17.2.2. Axiale spierontwikkeling

- Hypaxiale regio (hypomeer) ⇒ ventrolaterale spieren van de buikwand, ledematen, diafragma, tong, oog en aagezichtspieren
Z: ventrale tak van de spinale zenuw
- Epaxiale regio (epimeer) ⇒ dorsale rugspieren
Z: dorsale tak van de spinale zenuwen

- Spierprimordia penetreren lichaamswand: vorming buikwandspieren en intercostale spieren
 - Thoracale somieten: vormen spieren van de thorax, buikwand en diafragma (myotomen = thoracale myo.)
 - Somitomeren 1-7: vormen laryngeale-, faryngeale spieren, tong en nek
 - Somitomeren 1,2,3 en 5: oogspieren
 - Somitomeren: 4,6 en 7: kaak- en mondspieren
- ⇒ Ontwikkeling verschillende spiergroepen = geregeld door groeifactoren van omliggend weefsel
- 🙄 **Prune belly syndroom** (1/50k): onderontw. Hypaxiale groep (+ cryptorchidie en vergrote blaas)
Onbekende genetische oorsprong

17.2.3. Appendiculaire spierontwikkeling (ledematen)

Cellen uit hypomeer: migratie van myoblast-precursoren naar extremitetsknooppunten oiv. PAX-3 va. laterale somiet

Myoblast-precursoren afkomstig van zowel thoracale als cervicale myotomen

- Ventrale massa (regio) = flexoren
- Dorsale massa (regio) = extensoren

17.2.4. De mond- en kaakspieren

- Va. paraxiaal mesoderm (neurale lijst en prechordale plaat) -> extraoculaire spieren
- Tongoppervlak: oraal endoderm van farynx-bodem
- Tongspier: craniaal paraxiaal mesoderm

17.3. Het gladde spierweefsel

⇒ Inductieve signalen v. spierspecifieke genen naar overeenkomstige myoblasten

Visceraal mesoderm ⇒ unitair

Spierwand darm, trachea, bronchiën, mesenteriale BV, baarmoeder en blaas

Behalve:

Ectoderm

Iris
Zweetklieren
Borstklier

Ectomesenchym (neurale lijst)

Aorta
aa. pulmonales

- Wél postnatale mitose (hyperplasie = meer cellen), minder hypertrofie
- 1-kernig

17.4. Het hartspierweefsel

- Va. **cardiogene plaat**
- Cardiale myoblasten afgeleid v. cardiale progenitorcellen
- Geen versmelting
- Subpopulatie cardiomyogene cellijn vormt Purkinje cellen (geleiding)

18. De ontwikkeling van het integumentair stelsel

Integumentair stelsel: huid, zweetklieren, nagels, haren, talgklieren, spiertjes vd huidharen, tanden en borstklieren

18.1. De ontwikkeling van de huid

Ectoderm

Epidermis

Mesoderm

Dermis (lichaam)

Neurale lijst

Dermis (hals en aangezicht)

8w.: Ectoderm vormt **periderm** (opp. laag)

⇒ Eronder ligt **basale laag**

11w.: Basale laag vormt

- **Intermediaire laag**
 - Keratinocyten
- **Stratum germinativum:**
 - Bevat SC's (enige mitotische cellen thv epidermis)
 - Vormt epidermale kammen (afdruk) (va w10)
Op handpalmen en voeten = dermatoglyfen

20w.: Omvorming tot

- Stratum corneum** (dode cellen)
- Stratum granulosum** (apoptose van keratinocyten)
- Stratum spinosum** (accumulatie van keratine)
- Stratum generativum** (mitotische SC's/keratinocyten)

🤢 **Psoriasis:** hyperproliferatie

Lamellaire ichthyose: overmatige keratinisatie (extreem: harlekijn foetus)

21w.: Periderm is volledig afgeschilferd (cf. punctie)

🤢 **Collodium baby:** niet goed afgeschilferd (niet erg)

Andere cellen in **epidermis:**

- Melanocyten: migratie van neurale lijst dmv. c-Kit
⇒ Va. 10w. ook associatie met haarfollikels
- 🤢 **Piebaldisme:** mutatie c-Kit ⇒ pigmentatiestoornis
- Langerhanscellen (macrofagen)
- Merkelcellen (drukgevoeligheid)

18.2. De dermis of corium

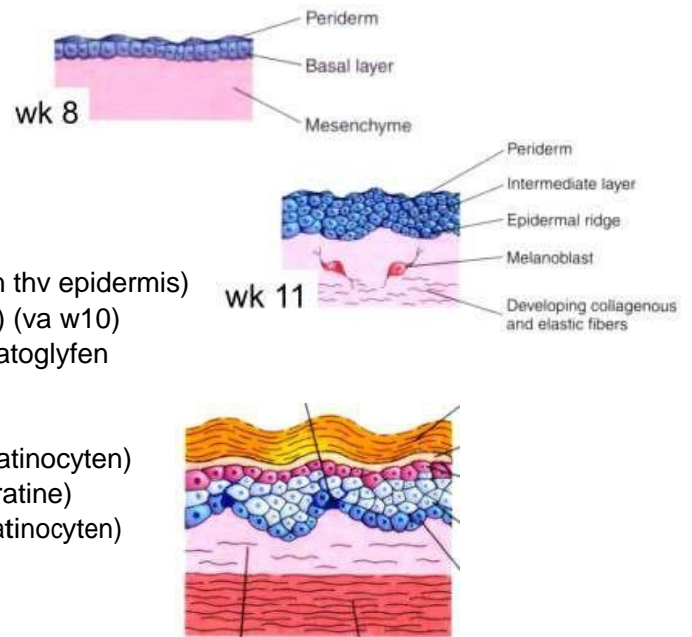
Va. mesoderm:

- Laterale plaat
- Somieten (dermatoom)

12w.: Ontw. huidpapillen (plooiën in stratum germinativum ⇒ epidermale kammen)

subcorium of hypodermis: vnl. vet

- Talgklieren
- Zweetklieren



18.3. De ontwikkeling van de haarfollikels en talgklieren

1. 12w.: Uitstulpingen van **epiderm** in de dermis
2. Invasie door mesenchym
3. **Ectodermale matrix** bevat SC's/keratinocyten ⇒ **haarschacht**
4. Foetaal: **lagunohaartjes**
5. Puberteit: **testosteron** stimuleert haargroei



☹️ **Atrichie:** Ectodermale stoornis ⇒ geen haarfollikels

Talgklieren:

1. Uitstulpingen van de haarschacht
2. Ectodermale cellen vullen zich met **sebum**
3. Secretie via haarfollikel
4. Foetaal: vermenging met afschilferende epiderm ⇒ **Vernix caseosa** (waterafstotend)



18.4. De ontwikkeling van de zweetklieren

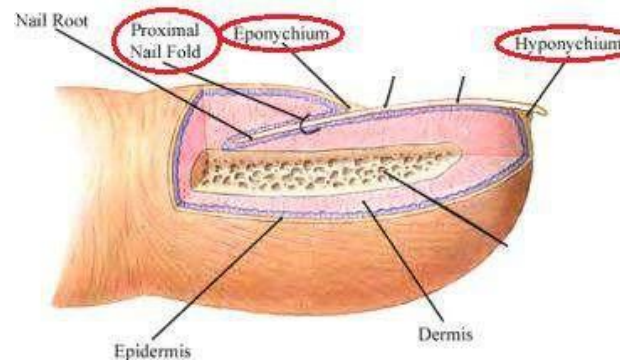
1. 20w.: Epidermale papillae groeien in de dermis
2. Krulling
3. Centrale cellen: apoptose ⇒ lumen
4. Perifere cellen: transformatie tot
 - Secretoire
 - Myoepitheliale



Nota: *apocriene klieren* ontwikkelen in een haarfollikel (oksels, pubis)

18.5. De ontwikkeling van de nagels

1. 10w.: Verdikkingen van deepidermis
2. Migratie naar dorsaal
3. Worden lateraal en proximaal overdekt door nagelplooien (epidermis)
4. **Proximale plooi** maakt keratine
5. **Eponychium** (epidermis-laag erboven) degenereert ⇒ Nagel vrij
- Hyponychium** = epidermis-laag eronder



32w. (vingers) - 36w. (tenen): Volgroeid
⇒ Indicator voor **prematuuriteit**

18.6. De ontwikkeling van de borstklier

- 6w.: Gespecialiseerde **zweetklier**
- Ontw. op **melklijsten** (ectodermale verdikkingen van oksel naar lies)



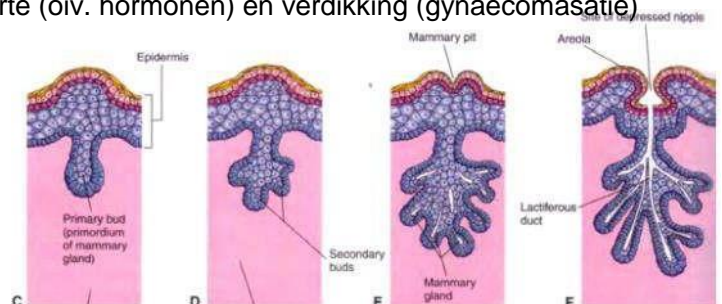
1. 1° knop ⇒ 2° knop ⇒ 16 à 24 vertakkingen
2. Apoptose ⇒ lumen oiv. ♀ hormoon van de moeder
Heksenmelk: melkverlies bij de geboorte (oiv. hormonen) en verdikking (gynaecomasatie)
3. Mesenchym errond geeft steun
4. thv epidermis: groeve ⇒ tepel
5. Puberteit ♀: groei oiv. **Oestrogeen** + verder vertakken

☹️ **Athelie of amastie:** abnormale ontw. tepel of hele borstklier + tepel

Borst asymmetrie: hypertrofie of atrofie

Polymastie: extra klier op melklijst

Polythelie (1%!): extra tepel, meestal gezien als moedervlek



18.7. Moleculaire aspecten van de ontwikkeling van epidermale structuren

- Mesenchym induceert epidermale knoppen (haar en talg- en zweetklieren) dmv **Wnt- signalen**
- **Dickkopf** krachtige inhibitor Wnt
- **Shh** stimuleert, **BMP** inhibeertontw.



X-linked anhidrotische ectodermale dysplasie: probleem in cascade

18.8. Odontogenese

- Mens: géén epitheliale stamcellen (tanden groeien niet verder). Eerst anterieur dan posterieur

Orale ectoderm

- Glazuur

Odontogene mesenchym

- Dentine

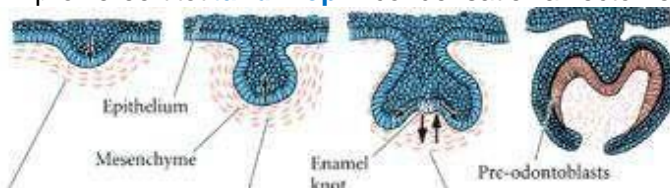
Neurale lijst

- Odontogenese

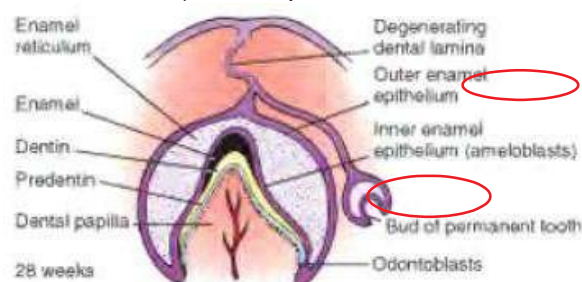
1. **Initiatie:** determinatie van de positie dmv. Tandkiem (exacte plaats). Ingaginatie in oraal epith. Dentale lam.
2. **Morfogenese:** bepaling van vorm en grootte
3. **Histogenese:** ontw. dentaal weefsel (gemineraliseerd en ongemineraliseerd)

18.9. De stadia in de tandontwikkeling

1. 5w.: Verdikking orale ectoderm
⇒ Daaronder ligt ectomesenchym, BW van de neurale lijst
2. 6w.: Ontw. van dentale lamina (enkel op plaatsen waar tanden gaan ontw.)
3. 7w.: Ectoderm prolifereert tot **tandknop** ⇒ condensatie van ectomesenchym tot **tandpapil**



4. 8w.: Tandpapil groeit in tandknop (**kapfase**) in odontogenese
 - Ectodermale kapje = **glazuur** (= gecondeceerde ectomesenchymale cellen)
 - Mesenchymale **tandfollikel** omkapselt ganse structuur
 - Tandpapil wordt **dentine + pulpa**
5. 10w.: Interactie tussen verschillende delen (+ elke speciale functie)
 - Glazuur krijgt klokvorm (**klokstadium**)
 - Buitenste epitheel is kubisch
Binnenste epitheel (tegen pulpa) is cilindrisch
⇒ Ontw. tot **ameloblasten** (vormen glazuur)
6. 14w.: Dentale lamina verdwijnt
⇒ Pulpa vormt **odontoblasten** (vormen predentine. Later verkalken tot dentine)

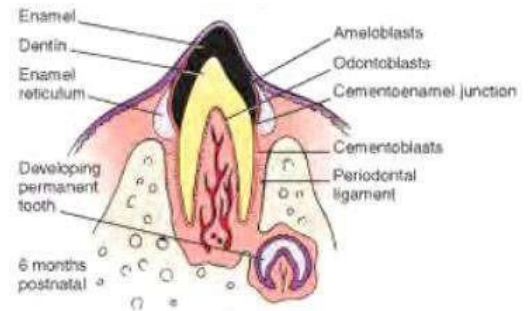


7. Ameloblasten in apoptose (odontoblasten blijven actief!)
8. Ingroei van bloedvaten en zenuwen
9. Tandfollikel zorgt voor **fixatie**:
 - Cementoblasten

- Paradontaal ligament
- Fibroblasten
- Alveolairbot

18.10. De tanderuptie

1. Pulpa groeit sneller dan follikel
2. Alveolair bot wordt geresobeerd
3. 6m.-2j.: Tandten groeien doormucosa
4. Resorptie van tandwortels door osteoclasten: melktanden verdwijnen
5. va. 6j.: permanente tanden tot na puberteit



18.11. Aangeboren tandafwijkingen

Aantal:

Hypodontie: <6 tanden te weinig

Oligodontie: >6 tanden te weinig (eg. door ectodermale dysplasie)

Hyperdontie: meestal klein tandje achteraan of tussen snijtanden (mesiodens)

Synodontie: vergroeiing

Agenesie: eg. ontbreken van molaar (30%). Kan door mutatie op PAX 9

Structuur:

Amelogenesis imperfecta: glazuur

onderontwikkeld, dentine is normaal. Autosomaal recessief en dominant.

Dentinogenesis imperfecta: matrix

onderontwikkeld. Steeds meer doorschijnend.

Glazuur brokkelt af van dentine

Odontogenesis imperfecta: allebei

Shell teeth: zeer wijde pulpakamers

Ghost teeth of odontodysplasie: onregelmatige vorm (zowel glazuur als dentine). Gebrekkige verkalking

Tandverkleuring: vaak door blootstelling aan fluor

19. De ontwikkeling van het zenuwstelsel

Neurale buis (**ectoderm**) differentieert oiv. HOX-genen:

- Craniaal: hersenblaasjes, retina en neurohypofyse
- Caudaal: ruggenmerg

19.1. Fundamentele processen bij de ontwikkeling van het zenuwstelsel

Inductie:

- Dorsoventrale polarisatie:
 - Notochord: **Shh** ⇒ bodemplaats
 - Dorsaal ectoderm: **BMP** ⇒ dakplaat (thv neurale buis)
- ⇒ **Dorso-ventrale polarisatie vd neurale buis**

Proliferatie:

- Initieel: va neuroectoderm door prim. Inductie
- Later: Door zenuwstelsel om kritisch # cellen op te bouwen
- Craniocaudale differentiatie oiv. **HOX**-genen (patroonvorming)

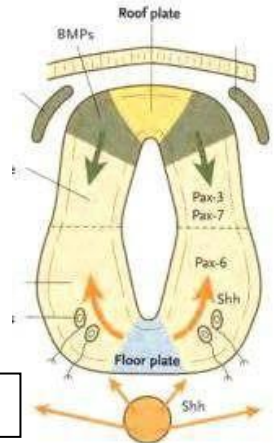
Intercellulaire communicatie

- Celdiff. Zorgt voor neuroectoderm, zenuwcellen en gliacellen
- Vorming synapsen

Celadhesie

Celmigratie

Weefselopbouw



19.2. De ontwikkeling van de zenuwcellen

Oorsprong zenuwcellen: Epitheel v. neural buis, neurale lijstcellen en cellen vd ectodermale placodes

Neuro-epitheel (lumenzijde) (Hoge mitose act): oa SC's voor neuronen en gliale cellen

1. Cellen migreren van buitenzijde (actief DNA aan buitenzijde) naar het lumen
 2. Daar heb je celdeling:
 - Parallel aan lumen ⇒ twee mitotische dochtercellen
 - Loodrecht op lumen ⇒ één cel differentieert tot **neuroblast** of **glioblast**
- ⇒ Twee lagen:

Germinale zone (stratum ependymale, of ventriculaire zone), langs het lumen

Mantelzone (stratum palliale), perifeer

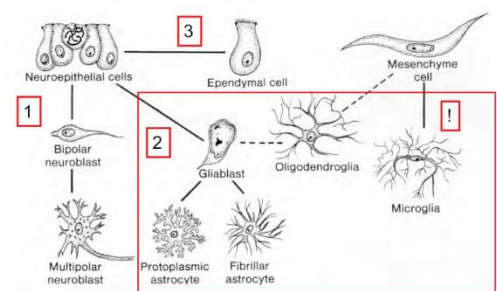
3. **Glioblasten** migreren naar
 - Intermediaire zone of mantellaag ⇒ **astrocyten** (zowel proplasmatische als fibrillaire) = **Substantia grisea** (tssn ventriculaire zone en marginale zone)
 - Marginale laag ⇒ **oligodendroglia** vorming myelineschede rond axonen = **Substantia alba** (myelinisatie) (buitenste laag neurale buis)
- + 3e type steuncel: **microgliale cellen** => uit mesoderm vd neurale buis
4. **Neuroblasten** migreren en ontwikkelen **platen**
 - Ventraal: twee **grondplaten** (⇒ motorische voorhoorn cellen)
 - Intermediaire plaat (cellen voor het autonoom ZS)
 - Dorsaal: **vleugelplaten** (⇒ sensibele achterhoorn cellen)

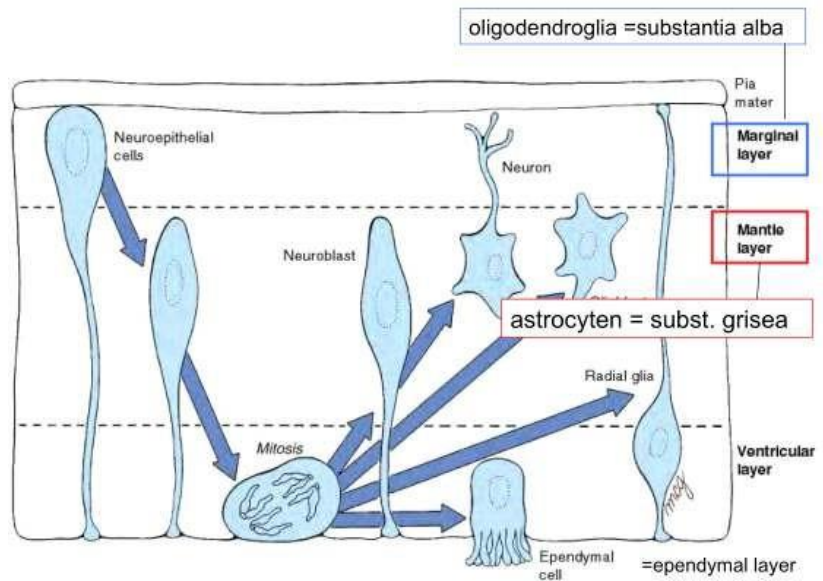
5. Neuro-epitheel differentiëren tot **ependymcellen**

Uit germinale zone (ventriculaire laag)

⇒ Lumen v. **canalis centralis**

Differentiatie neuro-epitheel





mesoderm vormt microgliale cellen

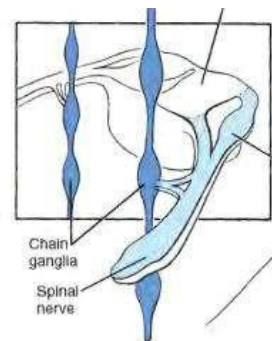
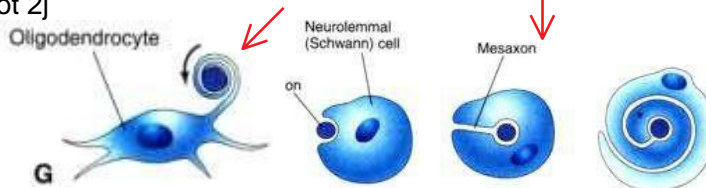
neurale lijstcellen migreren over het hele lichaam

- rond de neurale buis vormen ze **spinale ganglia** (schakeling)
 - sensibele neuronen
 - 2 uitlopers met 1 tot in neurale buis = radix dorsalis (= ruggenmergz.)
 - De ventrale uitloper opgenomen in radix ventralis en ruggenmergz.
- neuroblastcellen van het **Autosomale ZS**
- Hersenvliescellen
- cellen van Schwann (**neurolemmacellen**) wikkelen rond axonen
⇒ myelinisatie van *perifere* axonen

nota: in ruggenmerg (CZS) door

oligodendrocyten!

Myelineschedes va 20w tot 2j



19.3. De ontwikkeling van het ruggenmerg

craniaal: **neurale buis** (= 1° neurulatie)

caudaal: **mesoderm** condenser tot solide celmassa

⇒ **caudale eminentie** (2° neurulatie)

⇒ 6w.: fusie met neural buis, lumen -> neurale kanaal

ontw. oiv. Shh (notochord) en BMPs (ectoderm)

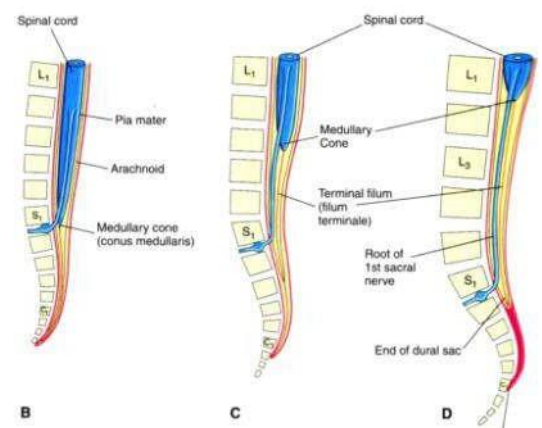
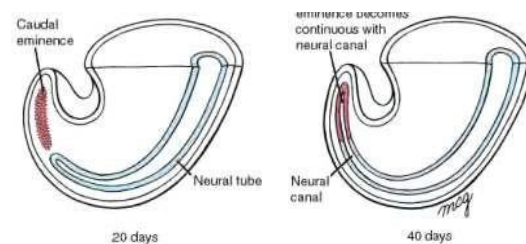
ontw. Ruggenmerg gebeurt trager wervelkolom

⇒ zenuwen door foramina intervertebr
= veel lager dan oorsprong

⇒ Stopt bij L2. Z. caudaal uitlopers: **cauda equina**

Ontwikkeling neuroepitheel = ontw CZS

- Laag rond lumen: epitheliaal (ependymcellen)
= Ventriculaire zone (of ependymale laag)
- Diff neuroblasten.
= Intermediaire zone (of mantellaag)
- Axonen en dendritische uitlopers
= Perifeer in de marginale zone (w celvrij)



Dorsaal: **dakplaat** scheidt 2 **vleugelplaten** (⇒ sensorieel)

---- **Sulcus limitans**

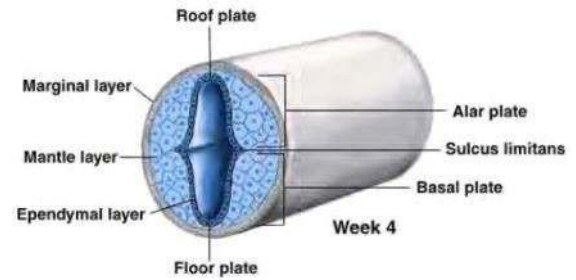
Ventraal: **bodemplaat** scheidt 2 **grondplaten** (⇒ motorisch)

Spinale zenuwen: segmentair georganiseerd (verbonden aan myotomen en dermatomen)

Afwijkingen:

- **Craniorasischisis**: geen sluiting van neurale buis
- **Anencephalie**: geen sluiting thv hersenen
- **Spina bifida**: geen sluiting thv ruggenmerg
- **Encephalocoele**: geen ontw. van ectoderm thv hersenen
- **Spina bifida occulta**: geen ontw. van ectoderm thv ruggenmerg

⇒ Degeneratie neuro-epitheel: vrijgave AFP (triple test!) 15w



19.4. De ontwikkeling van de hersenen

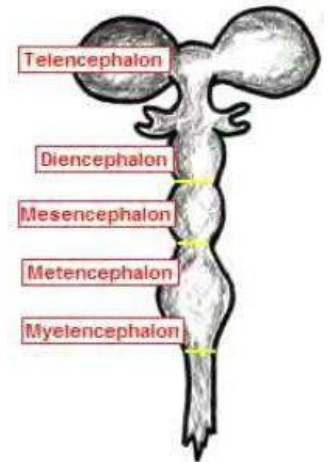
4w.: Drie verwijdingen van de neurale buis (hersенblaasjes)

- **Prosencephalon**
- **Mesencephalon** (met flexura cranialis)
- **Rhombencephalon** (met flexura cervicalis)

Ontw. Motorische grondplaat + sensibele vleugelplaat met sulcus limitans Ruggenmerg in verbinden met hersenaanleg ⇒ myelencephalon

5w.:

- Prosencephalon splitst in
 - **Telencephalon** (⇒ hemisferen)
 - **Diencephalon** (⇒ oogblaasjes)
- Rhombencephalon splitst in
 - **Metencephalon** (⇒ cerebellum + pons)
 - **Myelencephalon** (verbonden met ruggenmerg)



19.5. Ontwikkeling van het rhombencephalon

Myelencephalon = medulla oblongata

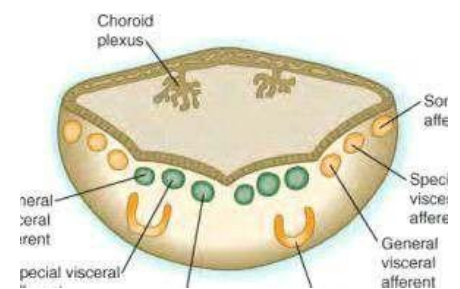
⇒ **Dakplaat** (Ependymcellen) wordt overdekt met mesenchym

- Hierin vormen bloedvaten en steunweefsel (**pia mater**) ⇒ Plexus choroideus -> hersenvocht (Uitstulpingen in h. myelencephalon)
- Pia mater + ependymcellen = **tela choroidea**
- Lumen vormt 4^e ventrikel (in verbinden via canalis centralis)
- 3^e ventrikel (lumen diencephalon) verbonden door aquaduct van Sylvii

⇒ **Grondplaat** ontwikkelt zenuwkernen

- A) Somatische efferenten (n. hypoglossus en XII)
- B) Speciale viscerale efferenten (IX, X, XI) (= spieren vd kieuwbogen)
- C) Algemene viscerale efferenten (hart, longen en darmen)

⇒ **Vleugelplaat** ontwikkelt analoge afferenten A) oor- en hoofdopp, B) modholte en tong, C) Hart en darmen



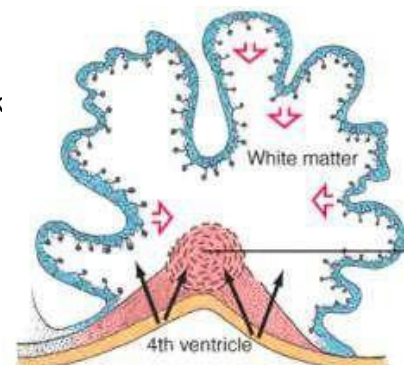
Metencephalon = cerebellum (beweging en houding) + pons (geleidingsbaan Z. hersenen en ruggenmerg)

⇒ **Grondplaat** zenuwen

- Somatische efferenten (VI)
- Speciale viscerale efferenten (V en VII) (= spieren uit kieuwb. 1 en 2)
- Algemene viscerale efferenten (sublinguale en submandibulaire speek)

⇒ **Vleugelplaat** ontwikkelt

- Analoge afferenten (somatische,...)
- Pons (thv marginale zone)
- Cerebellum (craniaal)



- 3m.: Stijging in volume, neuro-epitheel vormt **externe granuleuze laag**
- 6m.: Migratie van neuronen naar marginale laag (⇒)
- Thv ventrikel ondertussen vorming van Purkinjecellen (**interne korrelaag**)
- Die migreren naar de externe laag (→)
- Buitenste laag cellen (= cortex cerebelli) is grijze stof die neuronen bevat

Cerebellaire schors: Buiten naar binnen

- Moleculaire laag (nauwelijks cellen)
- Korrelaag (met oa Purkinje cellen) (purkinjecellen: ZC in schors kleine hers. 1 axon, 100 dendrieten)
- Substantia Alba (axonrijke laag)

🤔 **Arnold Chiari syndroom:** misvorming cerebellum (1/1k!)
⇒ Hangt doorheen foramen magnum

19.6. Ontwikkeling van het mesencephalon

- Kanaal vernauwt tot aquaduct die 3^e en 4^e ventrikel verbindt
- Neurblasten vd vleugelplaat** ⇒ 4 grote groepen neuronen (colliculi) 2 supra en 2 infra
Bevatten zenuwkernen → visuele en auditieve reflexen
- Na entrale migratie neuroblasten: ontw. Substantia nigra (= bel. Beloning en addictie)
- Neuroblasten grondplaat** ⇒ nucleii rubber, **neuroblasten motorneuronen** ⇒ n. oculomotorus
- 🤔 Dichtgroeiing ⇒ hydrocephalie

19.7. Ontwikkeling van het prosencephalon

Telencephalon (2 lateraal gelegen blaasjes):

- 2 hersen hemisferen
- Rhinencephalon (reukorgaan)

Diencephalon (1 mediaan gelegen deel):

- Plexus choroideus van 3^e ventrikel
- Oogblaasjes
- Epifyse, hypothalamus en neurohypofyse



19.7.1. De ontwikkeling van het diencephalon

Géén grond- of bodemplaten!

⇒ **Dakplaat** vormt plexus choroideus (uit ependymcellen + mesenchym) + epifyse (⇒ dag/nacht ritme)

⇒ **Vleugelplaat:**

- Dorsaal: thalamus (ontwikkelt sterkst! Soms vergroeien tot massa intermedia)
- Ventraal: hypothalamus
⇒ Gescheiden door sulcus hypothalamicus

Uitstulping van 3^e ventrikel: **infundibulum** groeit naar oropharyngeale membraan (vooral neurogliale cellen)

⇒ **neurohypofyse**

⇒ Induceert dmv BMP-4 en FGF-8 uitstulping van ectoderm thv stromodeum: **zakje van Rathke**

⇒ **adenohypofyse**

🤔 **Pharyngeale hypofyse:** restanten van zakje van Rathke in de pharynx
⇒ Leidt soms tot tumor: craniopharyngeoma

19.7.2. De ontwikkeling van het telencephalon

Ontw. va lamina terminalis (mediale vleugelplaten) en hersenhemisferen

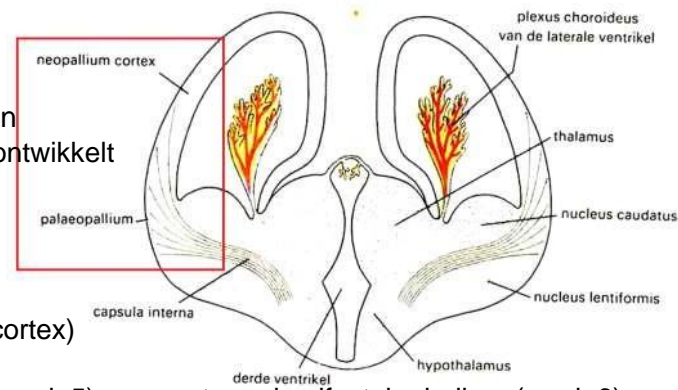
5w.: Bilaterale uitstulping van het prosencephalon (⇒ hersenhemisferen)

16w.: Vorming van **gyri** (diencephalon is volledig overdekt)

Dakplaat + zijplaten ⇒ cortex

Bodemplaat ⇒ corpus striatum (2 kernen : nucleus lentiformes en nucleus caudatus) (met lateraal de insula)

Hemisferen: 2 laterale ventrikkels verbonden door interventriculaire foamina v. Monro



Mediane wand hemsiferen: verbinding met diencephalon

- ⇒ = **Fissura choroidea**, die de plexus choroideus ontwikkelt
- ⇒ Daarboven: **hippocampus**

Neuro-epitheel van de **cortex**:

- Pallium: lateraal van striatum
- Neopallium: tussen striatum en hippocampus (⇒ neocortex)

Olfactaire bulbus: neurosensoriële cellen uit neusepith. (week 5) + synapteren in olfactaire bulbus (week 6)

- ⇒ Eerste hersenzenuw: olfactorius (I)

Commissuren: verbinden hemsiferen (10^e week)

In bundels

- ⇒ Ventrale lamina terminalis en dorsale commissurale plaat; Deze bestaat uit verschillende vezelbundels
 - ⇒ Commisure anterior (olfactorische bulbus met reukcentra)
 - ⇒ Hypocampische commisure (tussen beide hypcampi)
 - ⇒ Corpus callosum (neocortex en beide hemsiferen)
- ⇒ Commisure posterior
- ⇒ Commisure habenulae
- ⇒ Chiasma opticum (kruising oogZ.)

Geboorte: slechts 25% ⇒ daarna vnl. volumetoename door myelinisatie en ontw. Dendrieten (in mindere mate)



19.7.3. Ontwikkelingsstoornissen bij de hersenontwikkeling

Vnl. in 3-4m.:

Lissencephalie: incomplete neuronale migratie door mutatie in LIS-1 ⇒ gladde cortex, grote ventrikels

Pachyrie: Gladde cortex, dikke gyri

Agrie: Ontbreken gyri

Polymicrogyrie: ook migratiestoornis, door mutatie of infectie

Micro-encephalie: onderontwikkeling door mutatie, straling of infectie

19.8. Ontwikkeling van de hersenzenuwen

In 4^e week:

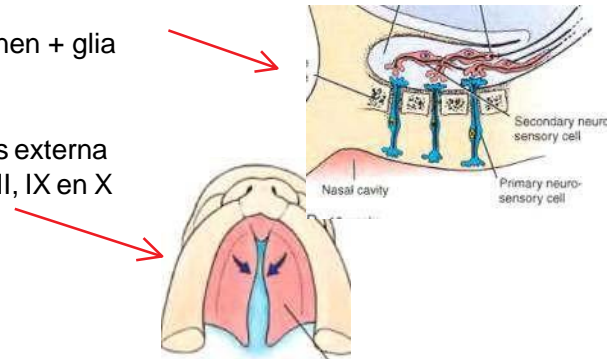
- Telencephalon: I
- Diencephalon: II
- Mesencephalon: III
- Metencephalon: IV-VIII
- Myelencephalon: IX-XII

Nr.	Naam
I	olfactorius
II	opticus
III	oculomotorius
IV	trochlearis
V	trigeminus
VI	abducens
VII	facialis
VIII	vestibulocochlearis
IX	glossopharyngeus
X	vagus
XI	accessorius
XII	hypoglossus

20. De ontwikkeling van de zintuigen (oog en oor)

Vnl. va. ectodermale placodes, oiv. signalen van ectoderm, neurectoderm en mesenchym:

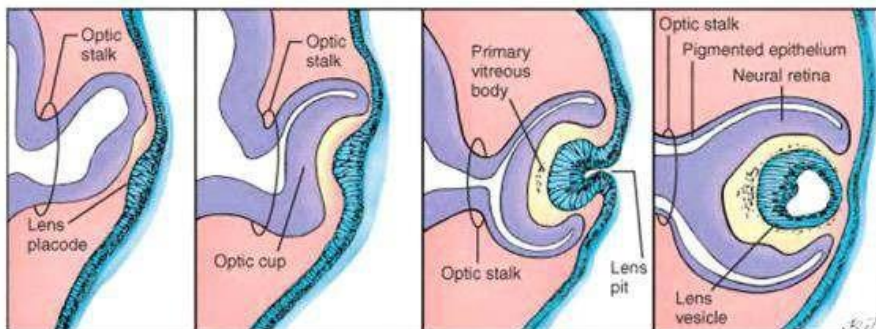
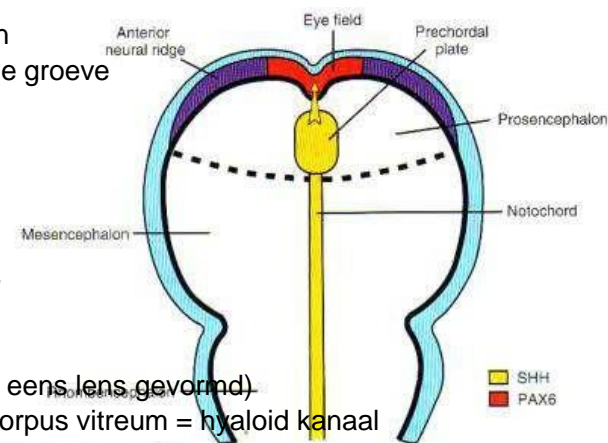
- **Hypofysaire placode** = zakje van Rathke
- **Olfactorische places** (oiv. PAX6) = olfactorische neuronen + glia
- **Lensplacodes**
- **Trigeminaire placodes** = sensoriële ganglia van CN V
- **Labyrint placodes (placoda otica)** = zijlijn (vissen) + auris externa
- **Epibranchiale placodes** = sensoriële ganglia van CN VII, IX en X



6-10w.: Ontw. van palatum vanaf 2 laterale processi (cf. FAS)

20.1. De ontwikkeling van het oog

- 22d.: **Optisch primordium** (oogaanleg) thv diencephalon
 - Oiv. PAX6 (mediaan geïnhibeerd door Shh) Optische groeve
- ontw. van **oogblaasjes** in continuïteit met neurectoderm
- Uitstulping = blaasjes onder ectoderm (**retinaschijf**)
⇒ Ectoderm errond vormt **lensplacode**
- 5w.: Vorming **oogbeker** Instulpen retinaschijf
+ Steel met fissura choroidea (groeve voor **a. hyaloidea**)
- Tussen lensblaasje en oogbeker vorming van mesenchymale structuren (bloedvaten en corpus vitreum)
- 5-7w.: **1° Lensvezels** (aggregatie tot kristallijne vezels)
- 12w.: **2° Lensvezels** (geen nood meer aan doorbloeding eens lens gevormd)
- a. hyaloidea regresseert tot **a. retinalis**. Lege ruimtes in corpus vitreum = hyaloid kanaal



Anoftalmie: Oog ontwikkelt niet (Gn oog)

⇒ **Microftalmie:** Geen oogontw. Door infectie

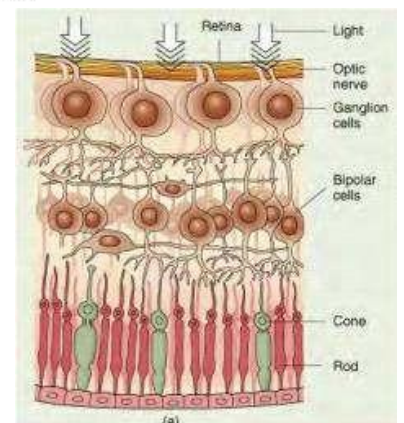
Coloboma iridis: Iris ontwikkelt onvolledig

Cognitale aphakie: Lensblaasje ontw niet

Cognitaal cataract: vertroebeling ooglenzen (erfelijk, infectie, syndroom)

20.1.1. De ontwikkeling van de retina

- Buitenkant oogbeker: pigmentlaag
- Binnenkant: licht-receptieve laag (va. neuro-epitheel)
 - Marginale zone (binnenkant)
 - Ganglion- en gliale cellen
 - Staafjes en kegeltjes (buitenkant)
- 2 lagen oogbeker versmelten tot retina (pigment- en licht-receptieve laag blijven apart)
- 6w.: Steel opgevuld met uitgroeiende axonen en ganglioncellen ⇒ CN II in oogsteel
- Mediale vezels kruisen thv chiasma opticum
⇒ 8w.: Synaps thv thalamus
- Ontw. Naurogliacellen in binnenste laag oogsteel => steun aan de n. opticus
- Doorheen CN II loopt de a. retinalis
- Retina ontwikkelt 2D-patroon dmv Shh en BMP4



20.1.2. De ontwikkeling van de iris en het corpus ciliare

Iris: lichtintensiteit

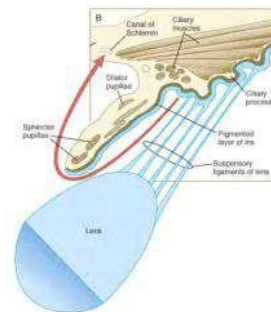
- Ongepigmenteerde binnenlaag
- Gepigmenteerde buitenlaag
- Nota: finale kleur pas 6 à 10m. postpartum
- Neuro-ectodermale spieren (sphincter en dilatator pupillae)

Aangeboren pigment iris = **heterochromania iridis**

Waardenburg syndroom: Heterochromania iridis met tal van andere afwijkingen

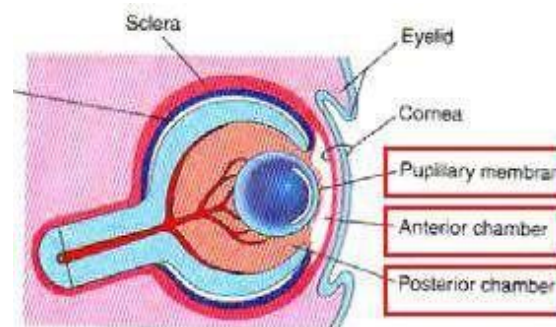
Corpus ciliare: lenskromming

- Verbonden met lens door lig. suspensorium (of zonula)



20.1.3. Mesenchymale structuren bij de oogontwikkeling

- Vasculaire laag (**choroid**)
- Fibreuze laag (**sclera**)
- **Voorste oogkamer** (tussen lensblaasje en ectoderm)
- **Achterste oogkamer** (tussen iris en lens)
- Papilaire mem. (mesenchym over lens) degenerereert
- **Persisterende pupilaire mem.:** Onvolledige degeneratie
- Extra oculaire **spieren**
- **Stroma** van de cornea (substantia propria)
- Nota: buitenzijde is ectoderm, binnenzijde is epitheel



Ectoderm:

Cornea ook overdekt met dunne epitheel laag uit ectoderm en uit epitheel (Cornea bestaat dus uit 3 lagen)

- 7w.: **Huidplooiën** over decornea
⇒ 9w.: Fusie van epitheelcellen
⇒ 7m.: Terug van elkaar
- Ruimte tussen oogbal en oogleden = **conjunctivale zak**
- **Traanklieren**
⇒ Functioneren pas 6m. postpartum

20.2. De ontwikkeling van het oor

- Auris externa en media: **1^e en 2^e kieuwbogen**
- Auris interna: **labyrinthplacode** (ectoderm)

20.2.1. De ontwikkeling van het binnenoor

4w.: Membraneuze labyrinth oiv. labyrinthplacode

- ⇒ Bevat sensoriële receptoren (gehoor en evenwicht) + sensoriële ganglion (n. VIII)

4w.: Verplaatsing + invaginatie tot **labyrinthblaasje**:

- Ventraal: sacculus (maculae acusticae) + ductus cochlearis
- Dorsaal: utriculus (maculae acusticae), halfcirkelvormige kanalen (ampulla) + ductus endolymfaticus

5w.: Sacculus vormt spiraalvormige structuur (ductus cochlearis)

10w.: Mesenchymaal **kraakbeen** vormt scala vestibuli en scala tympani

= Gescheiden van de ductus dm.v. membrana vestibularis en lamina basalis

Ductus cochlearis vormt orgaan van Corti (zintuigcellen) (=> geeft prikkels door aan nervus)

6w.: Va utriculus vorming halfcirkelvormige kanalen uit dorsaal labyrinthblaasje

Bestaat oa uit Ampulla (vormt crista ampullaris met zintuigcellen v.h. evenwichtsorg.)

Va utriculus en sacculus => identieke zintuigorgaantjes (zenden sensorische prikkels naar n. VIII)

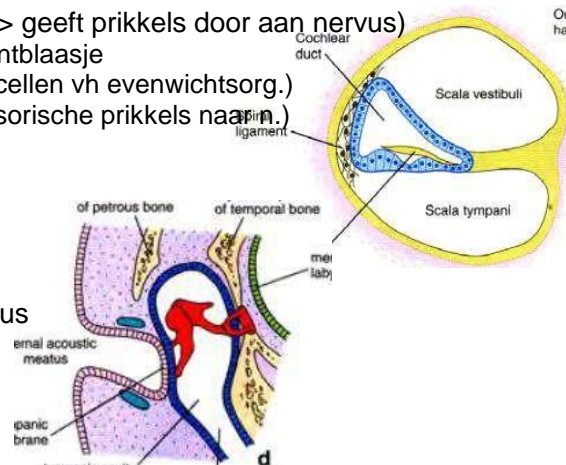
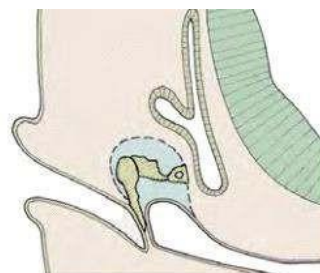
20.2.2. De ontwikkeling van het middenoor

Va. 1^e kieuwboogzak (endoderm):

- Distaal: cavum tympani
- Proximaal: tubus pharyngotympanicus => buis van Eustachius
= verbinding cavum tympani (binnenoor) en pars nasalis

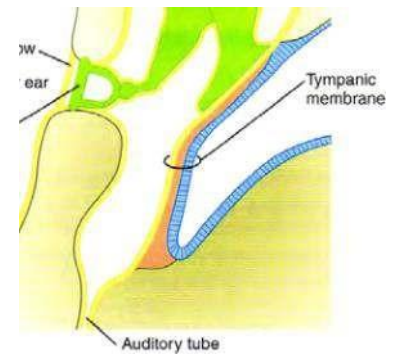
Va. 1^e en 2^e kieuwbogen (**mesenchym**):

- Gehoorbeentjes; 1 malleus en incus, 2 stapes



20.2.3. De ontwikkeling van het buitenoor

Epitheel van de 1^e kieuwspleet vormt gehoorgangprop
 ⇒ 7m.: Lumen vormt gehoorgang



Trommelvlies:

- Externe blad (ectoderm) vd meatus externus
- Middenblad (mesenchym) vd cavum tympani
- Binnenblad = stratum fibrosum (endoderm)

Oorschelp: zes mesenchymale zwellingen rond 1^e kieuwspleet (dorsaal op 1^e en 2^e kieuwboog)

⇒ Oorschelp

Bij ontw. Kaak craniale verplaatsing

☹️ **Congenitale doofheid:** oa genetisch, of door rubella

Microtia: Onderontwikkeling van de oorschelp

Preauriculaire sinus: gaatje thv oorschelp

2.3 Ontwikkeling van het reukorgaan en de neus

Vanaf rhinencephalon -> **tractus olfactorius** (ontwikkelt in bulbi olfactorii boven zeefplaat os ethmoidale)

- **Sec. Neurosensorische cellen:** Geven olfactorische info aan grote hersenen
 - **Prim. Neurosensorische cellen:** Geven olfactorische info thv de neus aan sec. neurosensorische = vervat in reukepitheel
- ⇒ Zenuwvezels (fila olfactoria) vormen samen **n. olfactorius**

Ontw. Neus- en mondholte (uit stromodeum)

1. **Oropharyngeale membraan** is grens tussen voordarm en buitenwereld
2. Inzakking nasale placodes => **nasale richels** (neusgaten)
= Processus nasalis medialis en lateralis
⇒ Vergroeien
3. Reukgroeve tussen richels = **Primitieve mondholte**
4. 4w.: Uit kieuwboog 1 => processus maxillaris en processus mandibularis
+ Zwelling va voorhoofd
5. Fusie processus nasalis medialis + Processus maxillaris = **Bovenlip**
6. Verschrijving oropharyngeale membraan -> gehemelteboog en sulcus terminalis vd tong
⇒ Verdwijnt pas na 4w.

Slijmvliezen vd neus- en mondholte: ectodermale oorsprong

7. 8w.: uitstulpingen op processi maxillaris => vergroeien
= **Primair gehemelte** met **neustussenschot** (uit procesus nasalis medialis)
⇒ Hard en week gehemelte
 8. Tong uit 1,2 en 3 kieuwboog
⇒ Mesoderm onder endo- en ectoderm voor stevigheid
- ⇒

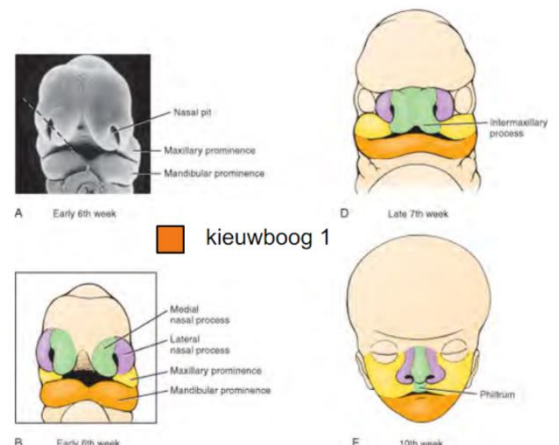
☹️ **Schizis:** Foutieve ontwikkeling van het stromodeum en de mondholte

Gespleten lip

Gehemelte

Gespleten kaak

⇒ Komen ook geïsoleerd voor



Overzichtsprenten

